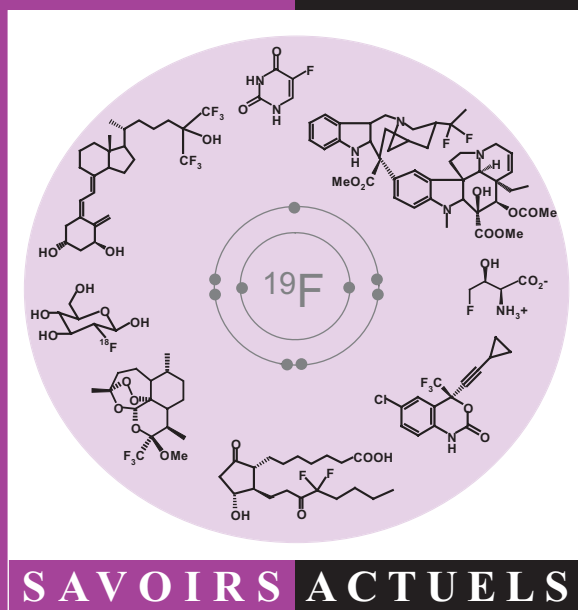


Jean-Pierre BÉGUÉ - Danièle BONNET-DELPON

Chimie bioorganique et médicinale du fluor



VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

CHIMIE BIOORGANIQUE ET MÉDICINALE DU FLUOR

Jean-Pierre Bégué et Danièle Bonnet-Delpon

Chimie bioorganique et médicinale du fluor

S A V O I R S A C T U E L S

EDP Sciences/CNRS ÉDITIONS

Illustration de couverture : Exemples de médicaments et de composés fluorés d'intérêt biologiques.

© **2005, EDP Sciences**, 17, avenue du Hoggar, BP 112, Parc d'activités de Courtabœuf, 91944 Les Ulis Cedex A
et
CNRS ÉDITIONS, 15, rue Malebranche, 75005 Paris.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle). Des photocopies payantes peuvent être réalisées avec l'accord de l'éditeur. S'adresser au : Centre français d'exploitation du droit de copie, 3, rue Hautefeuille, 75006 Paris. Tél. : 01 43 26 95 35.

ISBN EDP Sciences 2-86883-757-3

ISBN CNRS ÉDITIONS 2-271-06310-8

Avant-propos

Henri Moissan isola en 1886 le fluor élémentaire, et reçut le prix Nobel en 1906 pour cette découverte. C'est à la Faculté de Pharmacie de Paris que Moissan travaillait, lieu apparemment incongru pour de tels travaux. Ces études n'étaient visiblement pas dictées par de possibles retombées, et Moissan ne pouvait imaginer les applications importantes survenues un siècle plus tard dans le domaine du médicament. La pharmacie, et plus généralement le monde du vivant sont en effet devenus un domaine parmi les plus importants de la chimie du fluor. Cette histoire est assez édifiante dans le débat entre recherche fondamentale et recherche finalisée, elle ne va pas dans le sens de certaines idées à la mode.

Pendant des décennies, le fluor fut une curiosité de laboratoire, étudié avant tout par des chimistes minéralistes. Comme souvent c'est un hasard et non la programmation de la recherche qui a donné l'essor à la chimie du fluor. Le développement de la chimie organique du fluor est une conséquence directe du projet Manhattan, la réalisation d'armes nucléaires. L'enrichissement isotopique de l'uranium naturel en isotope radioactif était requis. Le procédé choisi, la diffusion gazeuse, nécessitait que l'uranium soit transformé en gaz et ce fut l'hexafluorure d'uranium. Pour produire ce gaz en tonnage important, l'acide fluorhydrique et le fluor élémentaire se devaient d'être disponibles à l'échelle industrielle. L'industrie du fluor pouvait naître.

De puissantes industries, comme la société Dupont de Nemours, ont très vite tiré parti de ces nouvelles possibilités en chimie inorganique et en chimie des polymères, en développant de nouveaux matériaux aux propriétés exceptionnelles, en particulier des polymères fluorés qui sont devenus des matériaux connus de tous sous leurs noms de marque (TéflonTM, TéfalTM, GoretexTM, etc.).

C'est au début des années 1950 que la chimie organique du fluor est réellement née. Très vite, en deux ou trois ans, des applications capitales sont arrivées avec les découvertes décisives des anesthésiques généraux fluorés, des propriétés antitumorales du fluorouracile, et surtout des extraordinaires effets biologiques résultant de l'introduction du fluor dans les corticostéroïdes, découverts par J. Fried, qui ont permis à cette famille de devenir des médicaments majeurs.

La découverte du fluorouracile et des fluorocorticoïdes montraient que la présence d'un seul atome de fluor dans une molécule pouvait profondément modifier les propriétés biologiques d'une molécule. Ce fut une étape conceptuelle déterminante.

Mais, malgré ces grandes découvertes, la chimie du fluor est longtemps restée plus tournée vers le domaine des matériaux que vers celui de la chimie médicinale. Cette tradition s'explique peut-être par le fait qu'une source traditionnelle d'inspiration de la chimie médicinale est la Nature ; or il n'existe quasiment pas de produits naturels fluorés. Le seul connu à l'époque, l'acide fluoracétique, est de plus un poison violent.

La chimie organique, et *a fortiori* bioorganique, des composés fluorés est donc un domaine relativement jeune qui n'a pris son véritable essor que depuis une trentaine d'années. Depuis quinze ans, les progrès ont été extrêmement rapides et importants, et cette chimie a atteint les mêmes standards sur le plan de la complexité des enjeux, de la sophistication des méthodes de synthèse chimique, asymétrique ou biotechnologique, etc. que les autres secteurs de la chimie bioorganique et médicinale.

À son début, la chimie organique du fluor a surtout été orientée vers la chimie aromatique et hétérocyclique, ce qui explique la présence massive de composés fluorés de ce type dans les composés actuellement utilisés en pharmacie et en agrochimie. Mais les progrès méthodologiques accomplis ces dernières années pour la fluoration, la trifluorométhylation, le développement de nouveaux réactifs et de nouveaux synthons, ont conduit à des avancées importantes qui ont permis de viser des cibles beaucoup plus ambitieuses. La conséquence en est l'exceptionnel nombre de médicaments et de produits phytosanitaires fluorés actuellement utilisés ou en développement, avec une variété et une complexité de structures de plus en plus grandes. Les parts de marché des composés fluorés sur le marché pharmaceutique sont passées de 2 % en 1970, à 8 % en 1980, 13 % en 1990, et 18 % en 2000, avec 6 produits dans le « top 12 ». Il faut souligner que les composés fluorés sont présents dans les domaines les plus divers de la pharmacopée. Ils sont également très présents dans le domaine des matériaux biocompatibles, et dans le domaine phytosanitaire qui ne seront pas abordés dans cet ouvrage. Ainsi en agrochimie ils représentent près de 50 % du marché (3 % en 1970, 10 % en 1980, 28 % en 1990).

Destiné aux chimistes s'intéressant à la chimie biorganique et à la chimie médicinale, cet ouvrage tentera de faire un tour d'horizon sur les diverses applications des composés fluorés dans ces domaines. Il pourrait être divisé en deux parties : la première consacrée à des généralités concernant les propriétés spécifiques des composés fluorés et leurs préparations ; la seconde dédiée aux différentes classes de composés fluorés impliqués en chimie bioorganique, et à leurs propriétés biologiques.

Dans le premier chapitre, nous rappellerons les principaux effets résultant d'introduction dans une molécule d'atomes de fluor. Le deuxième chapitre

est consacré aux méthodes, souvent spécifiques, utilisées aujourd'hui pour la préparation des composés fluorés. Dans le troisième chapitre, nous tenterons de donner un aperçu général du rôle potentiel de la présence de fluor sur l'activité biologique d'une molécule.

La deuxième partie de cet ouvrage est constituée de cinq chapitres consacrés successivement aux analogues fluorés de produits naturels, aux acides aminés et peptides fluorés et aux dérivés fluorés saccharidiques. Le chapitre 7 s'intéresse aux composés fluorés inhibiteurs d'enzyme. Les principaux médicaments existant ou en développement contenant des atomes de fluor font l'objet du dernier chapitre.

Malgré la masse de données acquises, cinquante ans après les premières découvertes, se posent encore de nombreuses questions sur la compréhension des effets induits par la présence d'atomes de fluor dans une molécule bioactive. Nous tenterons de contribuer à la rationalisation et à la compréhension de ces phénomènes.

L'immensité du domaine et son évolution rapide, le format de cet ouvrage, mais également le choix des auteurs font que ce livre ne peut et ne veut prétendre à l'exhaustivité. Les choix ont été effectués sur des bases subjectives, et sont certainement discutables. Mais peut-être cette subjectivité même rendra-t-elle le lecteur sensible aux idées qui nous ont paru les plus novatrices ou les plus prometteuses dans le domaine.

Un certain nombre de personnes ont rendu possible la réalisation de cet ouvrage. Nous tenons à remercier Bruno Figadère qui est à l'origine de ce projet. Au cours de ce travail, Bernard Badet, Jean-Daniel Brion, Micheline Charpentier-Morize, Philippe Durand, Michel Langlois, Thierry Lequeux, André Loupy, Patrick Rollin nous ont aidés par leurs conseils précieux. Nous tenons également à remercier toute notre équipe pour l'intérêt qu'elle a porté à la réalisation de cet ouvrage. Nous avons une dette particulière envers Françoise Lesquibe pour l'aide très importante qu'elle a apportée au niveau du support bibliographique.

Nous souhaitons également remercier les auteurs de diverses revues et livres remarquables qui ont grandement facilité notre travail. Que Kenneth Kirk, Klaus Burger, Tomoya Kitazume, Valery Kukhar, Vadim Soloshonok, Philips Edwards, Bruce Smart, Takashi Yamazaki, en particulier, soient remerciés ici.

Sommaire

Avant-propos	iii
1 Généralités sur les propriétés	1
1.1 Effets structuraux	1
1.2 Propriétés physiques	2
1.2.1 Point d'ébullition	2
1.2.2 Tension superficielle et activité	5
1.2.3 Solubilité	5
1.2.4 Lipophilie	7
1.3 Effets sur les propriétés électroniques et la réactivité	10
1.3.1 Effet de la fluoration sur les forces de liaison et la réactivité	10
1.3.2 Effet de la fluoration sur la répartition électronique d'une molécule	12
1.3.3 Acidité, basicité et liaison hydrogène	13
1.3.4 Effets stériques	16
1.3.5 Effets de la présence d'atomes de fluor sur la stabilité d'intermédiaires réactionnels (carbocations, carbanions, radicaux)	18
Bibliographie	23
2 Aperçu sur la préparation de composés fluorés	27
2.1 Préparation des composés monofluorés	28
2.1.1 Fluoration nucléophile	29
2.1.2 Fluoration électrophile	31
2.1.3 Création de liaisons carbone-carbone à partir de synthons monofluorés	33
2.2 Préparation des composés difluorés	35
2.2.1 Fluoration nucléophile	35
2.2.2 Fluoration électrophile	36
2.2.3 À partir de composés di- et trifluorométhylés	37

2.3	Préparation des composés trifluorométhylés	47
2.3.1	Fluoruration	47
2.3.2	Trifluorométhylation nucléophile	47
2.3.3	Trifluorométhylation électrophile	51
2.3.4	Trifluorométhylation radicalaire	52
2.3.5	Formation de liaisons carbone-carbone à partir de composés trifluorométhylés	53
2.4	Synthèse des composés perfluoroalkylés	66
	Bibliographie	67
3	Effets du fluor sur les propriétés biologiques	77
3.1	Affinité pour la macromolécule cible	78
3.1.1	Effets stériques	78
3.1.2	Changements conformationnels	79
3.1.3	Interactions dipolaires et champ électrique	80
3.1.4	Liaison hydrogène	81
3.2	Absorption	84
3.2.1	Lipophilie	84
3.2.2	pKa et solubilité	85
3.3	Métabolisme	88
3.3.1	Métabolisme oxydatif	89
3.3.2	Métabolisme hydrolytique	92
3.4	Modification de la réactivité chimique : conception d'inhibiteurs d'enzymes	94
3.4.1	Inhibiteurs analogues de substrats	94
3.4.2	Inhibition par stabilisation ou déstabilisation d'intermédiaires de processus biologiques	96
3.4.3	Inhibition irréversible liée au départ d'ion fluorure : concept de substrats-suicides	98
	Bibliographie	99
4	Analogues fluorés de produits naturels	103
4.1	Produits fluorés d'origine naturelle	103
4.2	Stéroïdes	106
4.2.1	Corticostéroïdes	106
4.2.2	Stéroïdes trifluorométhylés en position angulaire	108
4.2.3	Analogues fluorés de métabolites de la vitamine D ₃	110
4.2.4	Autres stéroïdes fluorés	112
4.3	Terpènes	113
4.3.1	Artémisinine	113
4.3.2	Taxol	114
4.4	Pigments et vitamines	116
4.4.1	Rétinoïdes	116
4.4.2	Caroténoïdes	121
4.4.3	Vitamines D	121

4.4.4	Vitamines E et K	121
4.4.5	Porphyrines	122
4.5	Lipides et prostanoïdes	125
4.6	Phéromones et toxines	130
4.7	Alcaloïdes	135
4.8	Macrolides	137
4.8.1	Epothilone	137
4.8.2	Erythromycine	137
4.8.3	Avermectine	139
4.9	Anthracyclines	139
	Bibliographie	140
5	Dérivés fluorés d'acides α-aminés et de protéines	147
5.1	Acides aminés aliphatiques fluorés	148
5.1.1	Alanines	148
5.1.2	Valines, leucines et isoleucines	153
5.1.3	Prolines	155
5.2	Acides aminés aromatiques : Phénylalanine, Tyrosine, Histidine, Tryptophane	156
5.3	Acides aminés fonctionnels fluorés	158
5.3.1	Sérines et thréonines	158
5.3.2	Acides aspartiques et asparagines	160
5.3.3	Acides Glutamiques et Glutamines	162
5.3.4	Lysine, Ornithine, Arginine	163
5.3.5	Cystéines et méthionines	164
5.4	Acides aminés α -fluoroalkylés	166
5.4.1	Acides aminés mono- et difluorométhylés	166
5.4.2	Acides aminés α -trifluorométhylés	168
5.5	Incorporation d'acides aminés fluorés dans des peptides ou des protéines	172
5.5.1	Polypeptides	172
5.5.2	Protéines	174
	Bibliographie	176
6	Dérivés fluorés saccharidiques	183
6.1	Fluorures de glycosyle	184
6.2	Analogues mono- et difluorés de sucres	184
6.2.1	Furanoses et nucléosides fluorés	184
6.2.2	Pyranoses fluorés	194
6.3	Dérivés fluorométhylés de sucres	199
6.3.1	Composés difluorovinyls	200
6.3.2	Difluorométhylène- <i>C</i> -glycosides	202
6.3.3	<i>C</i> -Difluorométhyl glycosides	204
6.3.4	Sucres trifluorométhylés	206

6.4	Sucres perfluoroalkylés	213
6.4.1	Préparation de sucres <i>C</i> -perfluoroalkylés	214
6.4.2	Glycosydes <i>O</i> - et <i>S</i> -fluoroalkylés	215
6.4.3	Applications des sucres fluoroalkylés amphiphiles	218
	Bibliographie	222
7	Inhibition d'enzymes par des composés fluorés	229
7.1	Analogues de substrat	231
7.1.1	Le fluor remplace un hydrogène impliqué dans le cycle catalytique	231
7.1.2	Le fluor remplace un hydroxyle	235
7.1.3	Analogues fluorés de substrat dans lesquels le fluor n'est pas directement impliqué dans l'inhibition	237
7.2	Déstabilisation d'intermédiaires réactionnels ou d'états de transition de processus enzymatiques par des groupes fluorés	249
7.2.1	Transfert de prényle	249
7.2.2	Inhibition de glycosidases et glycosyltransférases	250
7.2.3	Inhibition de l'UDP-GlcNAc énopyruvyl transférase (MurZ)	252
7.2.4	Enol Pyruvate Shikimate Phosphate Synthase (EPSPS)	253
7.3	Inhibiteurs analogues de l'état de transition : cétones di- et trifluorométhylées	254
7.3.1	Enzymes à sérine	255
7.3.2	Inhibition d'aspartyl protéases	259
7.3.3	Inhibition de métalloprotéases	262
7.3.4	Cystéine protéases et enzymes à thiol	263
7.4	Inhibiteurs basés sur le mécanisme – substrats-suicides	265
7.4.1	Inhibition d'enzymes à phosphate de pyridoxal	266
7.4.2	Inhibition des monoamine oxydases	267
7.4.3	D-Ala-D-Ala dipeptidase (VanX)	271
7.4.4	Inhibition de la ribonucléotide diphosphate réductase	271
7.4.5	Inhibition de la S-adénosylhomocystéine hydrolase (SAH hydrolase)	272
7.4.6	Inhibition de la cytidine-5'-diphosphate-D-glucose 4,6-déshydratase (CDP D-glucose 4,6-déshydratase)	273
7.4.7	Autres inhibiteurs irréversibles	275
7.5	Inhibiteurs fluorés dont le mécanisme d'action n'est pas élucidé	275
7.5.1	Inhibition de la stéroïde C ₁₇₍₂₀₎ lyase	275
7.5.2	Phosphatidylinositol phospholipase C (PI-PLC)	276
7.5.3	Inhibition de la protéine de transfert des esters de cholestéryle (CEPT)	276

7.5.4	β -Fluoro polyamines : inhibiteurs de la biosynthèse des polyamines	277
7.5.5	Inhibition de la biosynthèse du cholestérol	278
	Bibliographie	280
8	Composés fluorés utilisés comme médicaments	287
8.1	Antitumoraux et antiviraux	288
8.1.1	Nucléosides fluorés	288
8.1.2	Autres antitumoraux et antiviraux	290
8.2	Anti-infectieux	293
8.2.1	Antibiotiques fluorés	293
8.2.2	Antifongiques	296
8.2.3	Médicaments antiparasitaires	300
8.3	Médicaments du système nerveux central	302
8.3.1	Neuroleptiques	302
8.3.2	Antidépresseurs	305
8.3.3	Anxolytiques et sédatifs (benzodiazépines)	305
8.3.4	Autres médicaments du système nerveux	307
8.4	Médicaments des maladies inflammatoires et/ou immunitaires	308
8.4.1	Fluorocorticoïdes	309
8.4.2	Autres antiallergiques : antagonistes des récepteurs histaminiques H_1	315
8.4.3	Médicaments de l'asthme et de l'insuffisance respiratoire	316
8.4.4	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) fluorés	317
8.5	Médicaments du système cardiovasculaire	319
8.5.1	Hypolipémiants	319
8.5.2	Antihypertenseurs	321
8.5.3	Anti-arythmiques (antagonistes des canaux sodiques)	322
8.5.4	Anticoagulants	323
8.6	Médicaments du système digestif	323
8.7	Médicaments hormonaux	325
8.7.1	Anti-androgènes	326
8.7.2	Anti-œstrogènes	326
8.7.3	Progestatifs	327
8.7.4	Médicaments de l'hypertrophie bénigne de la prostate	327
8.7.5	Hypercalcémiants	328
8.8	Divers	328
8.9	Composés hautement fluorés utilisés en thérapeutique	330
8.9.1	Anesthésiques volatils	330
8.9.2	Utilisations thérapeutiques des perfluorocarbures	334
8.10	Motifs fluorés originaux en chimie médicinale	336
8.10.1	<i>Gem</i> -di(fluorométhyle)	336
8.10.2	Cétones α -fluorées	337

8.10.3	Perfluoroalkylcarbinols	337
8.10.4	Fluorocyclopropanes	338
8.10.5	Trifluorométhyl et difluorométhyl éthers	339
8.10.6	Composés fluoroalkylés	341
	Bibliographie	342
Annexe : Noms de spécialité des principes actifs (DCI)		346
Glossaire		353
Index		357

Chapitre 1

Généralités sur les propriétés structurales, physiques et chimiques des composés fluorés

CE PREMIER CHAPITRE EST CONSACRÉ aux effets sur les propriétés physiques et chimiques induites par la substitution d'atomes d'hydrogène par des atomes de fluor dans une molécule organique. Bien évidemment ces modifications de propriétés physicochimiques jouent un rôle important dans le comportement de la molécule lorsqu'elle est placée dans un environnement biologique.

S'il est vrai que ces effets peuvent être relativement modestes sur le plan des propriétés physiques dans le cas des molécules relativement peu fluorées, objet de la chimie bioorganique ou de la chimie médicinale, ils sont significatifs, comme nous le verrons plus loin, sur le plan de la réactivité chimique. En revanche, ces effets sont extrêmement importants dans le cas des composés hautement fluorés, qui ne sont que peu abordés dans cet ouvrage, bien qu'ils aient conduit aussi à des applications biomédicales importantes (matériaux et polymères biocompatibles, tensioactifs, transporteurs de gaz, anesthésiques, etc.). Nous les aborderons cependant dans ce chapitre pour mieux appréhender le cas des molécules peu fluorées.

1.1 Effets structuraux

La plupart des effets induits par la présence d'atomes de fluor dans une molécule résultent de la structure et des propriétés atomiques fondamentales de l'atome de fluor (tableau 1.1). Avec sa structure électronique $1s^2 2s^2 2p^5$, l'atome de fluor possède des propriétés très spécifiques comme l'indiquent les valeurs extrêmes des paramètres atomiques présentés dans le tableau 1.1.

TAB. 1.1 – Paramètres atomiques de l'atome de fluor [1–3].

Atome	Potentiel d'ionisation (kcal.mol ⁻¹)	Affinité électronique (kcal.mol ⁻¹)	Polarisabilité atomique (Å ³)	Rayon de Van der Waals (Å)	Électronégativité de Pauling X _p
H	313,6	17,7	0,667	1,20	2,20
F	401,8	79,5	0,557	1,47	3,98
Cl	299,0	83,3	2,18	1,75	3,16
Br	272,4	72,6	3,05	1,85	2,96
I	241,2	70,6	4,7	1,98	2,66
C	240,5	29,0	1,76	1,70	2,55
N	335,1	-6,2	1,10	1,55	3,04
O	314,0	33,8	0,82	1,52	3,44

Il résulte du potentiel d'ionisation très élevé [1] et de la faible polarisabilité [2] de l'atome de fluor que les composés fluorés ne peuvent avoir que des interactions intermoléculaires faibles. Ainsi les composés perfluoroalkylés ont des énergies de surface, des constantes diélectriques et des indices de réfraction très faibles.

La très grande électronégativité de l'atome de fluor [3], sa petite taille, l'excellent recouvrement de ses orbitales 2s ou 2p avec les orbitales correspondantes du carbone, la présence de trois paires non liantes, font qu'un atome de fluor porté par un carbone est toujours, sur le plan inductif, un substituant électroattracteur, et que les liaisons sont fortement polarisées du carbone sp³ (δ^+) vers le fluor (δ^-). Ce caractère, joint à la faible polarisabilité de l'atome de fluor, implique que la liaison carbone-fluor possède un caractère ionique relativement important, et lui confère une énergie supérieure à celle des liaisons entre le carbone et les autres halogènes.

La nature dipolaire de la liaison C-F dans les composés partiellement fluorés confère un caractère polaire à ces molécules [4a]. Leurs propriétés physiques pourront donc être assez différentes non seulement de celles des hydrocarbures, mais aussi de celles des composés perfluorés correspondants.

En résumé, les effets de la fluoration sur les propriétés moléculaires résultent de la combinaison des caractéristiques atomiques de l'atome de fluor : grande électronégativité, petite taille, un excellent recouvrement de ses orbitales 2s ou 2p avec les orbitales correspondantes du carbone, et liaison très forte avec le carbone.

1.2 Propriétés physiques

1.2.1 Point d'ébullition

Les molécules hautement fluorées sont des composés non polaires, faiblement polarisables, n'induisant donc que de faibles interactions intra- et

TAB. 1.2 – Comparaison des propriétés physiques de *n*-hexanes : perfluoré, hémifluoré et non fluoré [1].

Propriétés	C ₆ F ₁₄	CF ₃ (CF ₂) ₂ (CH ₂) ₃ H	C ₆ H ₁₄
bp (°C)	57	64	69
Chaleur de vaporisation ΔH_v (kcal.mol ⁻¹)	6,7	7,9	6,9
Température critique Tc (°C)	174	200	235
Densité d ²⁵ (g.cm ³)	1,672	1,265	0,655
Viscosité η^{25} (cP)	0,66	0,48	0,29
Tension superficielle γ^{25} (dyn.cm ⁻¹)	11,4	14,3	17,9
Compressibilité β (10 ⁻⁶ atm ⁻¹)	254	198	150
Indice de réfraction n _D ²⁵	1,252	1,292	1,372
Constante diélectrique ε	1,69	5,99	1,89

intermoléculaires. De ce fait, les perfluorocarbures se comportent comme des liquides presque idéaux, fortement compressibles, avec des tensions de vapeur très élevées. À titre d'exemple, le tableau 1.2 reporte les propriétés physiques du perfluorohexane, de l'heptafluorohexane et de l'hexane [1]. On remarquera l'effet du caractère polaire du composé hémifluoré, le heptafluorohexane, sur la valeur de la constante diélectrique.

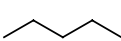
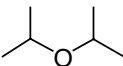
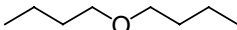
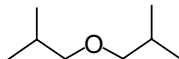
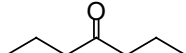
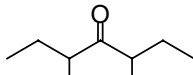
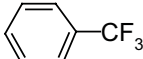
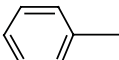
À de rares exceptions près, les points d'ébullition des composés perfluorés, fonctionnels ou non, sont systématiquement inférieurs à ceux de leurs analogues hydrocarbonés (tableau 1.3). Contrairement à ce qui est observé avec ces derniers, le degré de ramification n'a qu'un effet négligeable sur le point d'ébullition. Ainsi le perfluoroisopentane a un point d'ébullition voisin de celui du *n*-perfluoropentane, alors que celui de l'isopentane est très inférieur à celui du *n*-pentane.

Il est remarquable de constater qu'un perfluorocarbure bout seulement 25 à 30 °C plus haut que le gaz rare de même masse moléculaire. Ceci illustre bien le caractère de fluide « idéal » de ces composés, qui résulte des faibles interactions intermoléculaires.

Alors que le point d'ébullition des chloro- et bromométhanés croît systématiquement avec le nombre d'atomes d'halogène, cette corrélation n'existe pas dans le cas des fluorométhanés : le point d'ébullition croît de CH₄ à CH₂F₂ puis décroît jusqu'à CF₄ (tableau 1.4). Il existe en fait un parallélisme entre points d'ébullition et moments dipolaires. Un composé partiellement fluoré présentera des interactions intermoléculaires non négligeables d'autant plus que son moment dipolaire sera important (tableau 1.5).

Les composés fluorés, même peu fluorés, ont une tension de vapeur importante par rapport à celle de leurs analogues hydrocarbonés. Les composés fluorés sont souvent extrêmement volatils, même lorsque le point d'ébullition est relativement élevé. La manipulation de composés fluorés nécessite une

TAB. 1.3 – Effet de la fluoration sur le point d'ébullition [1].

Eb (°C)	"F"	 29,3	 30,1	 29,5
	"H"	36,1	27,9	9,5
Eb (°C)	"F"	 144	 53	
	"H"	174	81	
Eb (°C)	"F"	 56	 54	
	"H"	90	69	
Eb (°C)	"F"	 111	 98	
	"H"	142	122	
Eb (°C)	"F"	 75	 72	
	"H"	143,5	123,7	
Eb (°C)	CF ₃ -COOH	78	CCl ₃ -CF ₃	 105
	CH ₃ -COOH	118	CCl ₃ -CH ₃	 112

TAB. 1.4 – Points d'ébullition des halogénométhanés [1].

Eb (°C)		Eb (°C)		Eb (°C)	
CH ₄	-161	CH ₄	-161	CH ₄	-161
CH ₃ F	-78,6	CH ₃ Cl	-42,2	CH ₃ Br	3,6
CH ₂ F ₂	-51,6	CH ₂ Cl ₂	40,1	CH ₂ Br ₂	98,2
CHF ₃	-82,2	CHCl ₃	61,3	CHBr ₃	149,5
CF ₄	-128	CCl ₄	98,2	CBr ₄	189,5

attention particulière de la part du chimiste de synthèse pour l'isolement des produits mais aussi pour d'éventuelles toxicités par inhalation.

TAB. 1.5 – Comparaison des moments dipolaires (μ) et des points d'ébullition des fluorométhanés et fluoroéthanés [1].

	CH ₄	CH ₃ F	CH ₂ F ₂	CHF ₃	CF ₄	CH ₃ CH ₃	CH ₃ CF ₃	CF ₃ CF ₃
μ (D)	0	1,85	1,97	1,65	0	0	2,32	0
Eb (°C)	−161	−78	−52	−82	−128	−89	−47	−78

1.2.2 Tension superficielle et activité

La tension superficielle γ mesure les forces moléculaires qui s'opposent à l'expansion de l'aire occupée par un liquide déposé sur une surface. Un perfluoroalcane a toujours une tension superficielle inférieure à celle de l'alcane correspondant (tableau 1.6). Les perfluoroalkanes sont capables de mouiller n'importe quelle surface. Les perfluoroamines et éthers ont également de faibles tensions superficielles.

Les tensioactifs fluorés réduisent la tension superficielle de l'eau plus fortement que leurs équivalents non-fluorés. Si un tensioactif fluorocarboné abaisse la tension superficielle de l'eau de 72 dynes/cm à 15–20 dynes/cm, le tensioactif hydrocarboné l'abaisse seulement à 25–35 dynes/cm.

Les fluorocarbures possédant une tête polaire hydrophile sont des tensioactifs très actifs [4b], car la présence d'atomes de fluor abaisse fortement la concentration micellaire critique (cmc) d'un composé amphiphile. De plus, la présence d'atomes de fluor a généralement des effets importants sur les phénomènes de micellisation, en particulier sur la taille et la forme des micelles formées.

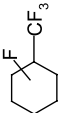
Il faut noter que les composés hémifluorés $F(CF_2)_m-(CH_2)_nH$ ont souvent du fait de leur polarité, un comportement particulier : ils ont un caractère amphiphile et sont aptes à former des micelles aussi bien en milieu fluorocarboné qu'en milieu hydrocarboné [5].

1.2.3 Solubilité

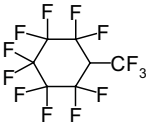
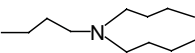
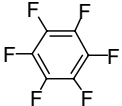
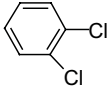
Paradoxalement, on trouve parmi les composés fluorés à la fois les moins polaires des composés organiques connus selon les indices empiriques de Middleton, les perfluorocarbures, et les plus polaires, les alcools fluorés. La polarité, selon les indices empiriques de Middleton, de quelques composés et solvants fluorés et de leurs analogues non fluorés figure dans le tableau 1.7 [7]. Les perfluorocarbures, quasiment apolaires, sont non miscibles aussi bien avec l'eau qu'avec les hydrocarbures. Ils sont capables de dissoudre uniquement des composés qui possèdent de très faibles énergies de cohésion, tels que les gaz et les composés hautement fluorés.

Cette aptitude particulière des composés perfluorés à dissoudre les gaz a trouvé une application avec les liquides transporteurs d'oxygène (substituts temporaire du sang). Un perfluorocarbure dissout environ trois fois plus d'oxygène que l'hydrocarbure correspondant, et 10 fois plus que l'eau. C'est

TAB. 1.6 – Tension superficielle γ (dynes/cm²) et concentration micellaire critique de composés fluorés [1,5].

γ (dynes/cm ²)	γ (dynes/cm ²)	cmc (mM)		
CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CH ₃	17,9	CF ₃ -(CF ₂) ₆ -CO ₂ H	15,2	2,8
CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CH ₂ F	19,8	CHF ₂ -(CF ₂) ₆ -CO ₂ H	21,8	
CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CF ₃	17,9	CF ₃ -(CF ₂) ₇ -CO ₂ NH ₄	14,8	6,7
CF ₃ -(CF ₂) ₄ -CHF ₂	12,6			
CF ₃ -(CF ₂) ₄ -CF ₃	11,4	CF ₃ [OCF ₂ CF(CF ₃)]OCF ₂ -CO ₂ NH ₄	17,5	7,0
	23,3	C ₈ F ₁₇ CH ₂ [(C ₂ H ₄ O) ₃ CH ₃] ₂	19	0,012
	15,4			

TAB. 1.7 – Comparaison des indices de polarité (P_s) de Middleton de composés fluorés et non fluorés [7].

	P_s		P_s
$\text{CF}_3\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$	0,00		2,56
	0,46		3,34
$\text{CF}_3\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{N} \begin{matrix} \text{CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3 \\ \text{CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3 \end{matrix}$	0,68		3,93
$\text{CF}_2\text{Cl-CFCl}_2$	3,22	$\text{CHCl}_2\text{-CHCl}_2$	9,23
CFCl_3	3,72	CHCl_3	4,64
CF_3Cl_3	3,22	CH_3Cl_3	7,03
	4,53		6,96
$\text{CF}_3\text{-COOEt}$	6,00	$\text{CH}_3\text{-COOEt}$	6,96
	7,86		8,94
$\text{CF}_3\text{-CH}_2\text{OH}$	10,2	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{OH}$	8
$\text{CF}_3\text{-CHOH-CF}_3$	11,1	$\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_3$	7,85
		$\text{H-COOH/H}_2\text{O}_2$ 50 %	10,64

l'existence de larges cavités dans le liquide et les faibles interactions intermoléculaires du milieu qui expliquent cette propriété, et non pas des interactions spécifiques.

Le remplacement d'atomes de fluor par des atomes d'hydrogène accroît la polarité [4a]. Les hydrofluorocarbures sont plus polaires que les perfluorocarbures correspondants ; ils peuvent également être plus polaires que les hydrocarbures correspondants [8].

1.2.4 Lipophilie

La notion de lipophilie est extrêmement importante dans la conception de futurs médicaments ; en effet, elle contrôle de nombreux paramètres comme l'absorption, le passage des barrières biologiques et donc le transport dans les organes et les cellules, et enfin l'interaction avec la macromolécule cible (chapitre 3).

TAB. 1.8 – Coefficients de Hansch-Leo π ($\log P_{C_6H_5X} - \log P_{C_6H_6}$) de divers substituants [9].

Substituant	π ($\log P_X - \log P_H$)	Substituant	π ($\log P_X - \log P_H$)
F	0,14	SCH ₃	0,61
Cl	0,71	SCF ₃	1,44
NO ₂	-0,27	SO ₂ CH ₃	-1,63
CH ₃	0,56	SO ₂ CF ₃	0,55
CF ₃	0,88	NHSO ₂ CH ₃	-1,18
CH ₃ CH ₂	1,02	NHSO ₂ CF ₃	0,92
CF ₃ CF ₂	1,89	CH ₃ -C=O	0,02
OH	-0,67	CF ₃ -C=O	0,55
OCH ₃	-0,02	CH ₃ -CO-NH-	-1,27
OCF ₃	1,04	CF ₃ -CO-NH-	0,08

Dans le cas des molécules fluorées, il faut bien différencier le caractère lipophile du caractère hydrophobe. Si ces deux caractères vont généralement de pair pour les molécules non fluorées, ils divergent dès que le nombre d'atomes de fluor d'une molécule augmente. Ainsi, s'il est souvent communément admis que la fluoration accroît la lipophilie, ceci n'est cependant vrai et démontré que pour les composés aromatiques, et plus généralement lorsque les atomes de fluor se trouvent en α d'atomes ou de systèmes possédant des électrons π (tableau 1.8) [4a]. Au contraire, la présence d'atomes de fluor dans une molécule aliphatique décroît la lipophilie mais augmente l'hydrophobicité, au point que les molécules hautement fluorées ne sont solubles ni dans les solvants organiques, ni dans l'eau, le milieu fluoré formant une troisième phase.

La confusion entre ces deux caractères, et ceci est particulièrement important en chimie médicinale, provient de la mesure empirique usuelle de la lipophilie, qui est le logarithme du coefficient de partage P d'une substance entre l'octanol et l'eau. L'intérêt du choix de ce paramètre est de relativement bien représenter l'aptitude d'un composé à être absorbé par une membrane lipidique, une donnée fondamentale en chimie médicinale. On dit que plus le $\log P$ d'un composé est grand, plus celui-ci est lipophile. Mais le $\log P$ est en réalité une mesure de solubilités relatives, et sachant que la solubilité d'une substance fluorée décroît davantage dans l'eau que dans l'octanol, cette mesure relative laisse croire que le composé fluoré est plus « lipophile » alors qu'elle reflète plutôt le manque d'affinité relatif du composé fluoré pour chacune de ces deux phases.

Le tableau 1.8 rassemble les coefficients de Hansch-Leo π (différence entre le $\log P$ d'un benzène substitué et le $\log P$ du benzène lui-même : $\pi = \log P_{C_6H_5X} - \log P_{C_6H_6}$) [9]. On constate que les effets de la fluoration peuvent être très importants (par exemple 2 ordres de grandeur en passant de $C_6H_5-SO_2CH_3$ à $C_6H_5-SO_2-CF_3$). Ces valeurs π ne concernent que les composés aromatiques.

Pour les molécules aliphatiques, les données sont plus fragmentaires. Cependant comme le montre les données d'alcanes, la fluoration partielle diminue

TAB. 1.9 – Comparaison des valeurs des $\log P$ (octanol/eau) de composés fluorés et non fluorés aliphatiques [9, 10].

	$\log P$		$\log P$
$\text{CH}_3\text{-CH}_3$	1,81	$\text{CH}_3\text{-CHCl}_2$	1,78
		CH_3CHF_2	0,75
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	3,11	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{F}$	2,33

	$\log P$		$\log P$	$\Delta \log P$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	-0,32	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	0,36	0,68
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	0,34	$\text{CF}_3\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	0,39	0,05
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	0,88	$\text{CF}_3\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	0,90	0,02
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	1,40	$\text{CF}_3\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	1,15	-0,04
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	1,64	$\text{CF}_3\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	1,36	-0,28

la valeur du $\log P$, inversement aux molécules aromatiques. Pour les alcools, la situation est plus complexe, le $\log P$ dépend de la position des atomes de fluor et de la longueur de chaîne (tableau 1.9).

Les $\log P$ dépendent fortement du système de solvants de référence (par exemple cyclohexane/eau *versus* octanol/eau), puisque les associations et la présence de liaisons hydrogène dépendent de la nature du solvant. Ceci est particulièrement le cas des molécules fluorées fonctionnelles, la fluoration modifiant fortement les liaisons hydrogènes (tableau 1.10) [9].

L'exemple des trifluorométhylcétones, qui sont des inhibiteurs d'enzymes est intéressant : les $\log P$ dépendent de l'équilibre entre les formes hydratées, hémicétaliques et cétoniques, équilibre qui lui-même dépend du solvant. La solubilité de chacune de ces formes est également elle-même dépendante du solvant (liaisons hydrogène, etc.), ce qui rend difficilement interprétables les valeurs des $\log P$ observées (*cf.* chapitre 3) (tableau 1.10).

TAB. 1.10 – Variation de $\log P$ avec le solvant de référence [9].

	$\log P$ (octanol/eau)	$\log P$ (cyclohexane/eau)
C_6H_5-OH	1,48	-1,00
C_6F_5-OH	3,23	-0,52
	$\log P$ (octanol/eau)	$\log P$ (hexane/eau)
$CH_3CO-CH_2-CO-CH_3$	0,26	0,02
$CH_3CO-CH_2-CO-CF_3$	0,29	-0,50
	$\log P$ (Et_2O /eau)	$\log P$ (benzène/eau)
CH_3-COOH	-0,36	-1,74
CF_3-COOH	-0,27	-1,89

1.3 Effets sur les propriétés électroniques et la réactivité

La présence d'atomes de fluor dans une molécule affecte les forces de liaison, la distribution électronique, l'acidité et les liaisons hydrogène, les interactions stériques et la stabilité des intermédiaires réactifs. Nous passerons en revue ces facteurs qui influent directement sur la réactivité chimique.

1.3.1 Effet de la fluoration sur les forces de liaison et la réactivité

La liaison C-F est la liaison la plus forte que peut donner le carbone. Elle est plus forte que la liaison C-Cl de 25 kcal/mol, de plus cette force de liaison

TAB. 1.11 – Énergies de dissociation de méthanes, éthanes et éthers halogénés [8,11].

	$D^\circ(\text{C-X})$ (kcal/mol)							
	H	F	Cl	Br	CH ₃	CF ₃	OCF ₃	OCH ₃
CH ₃ -X		108,3	82,9	69,6	88,8	101,2		83,2
CH ₂ X ₂		119,5	81,0	64				
CHX ₃		127,5	77,7	62				
CX ₄	104,3	130,5	72,9	56,2				
CF ₃ -X	106,7	130,5	87,1	70,6	101,2	98,7	105,2	

augmente avec le nombre d'atomes de fluor portés par le carbone, contrairement au cas des autres halogènes (tableau 1.11). L' α -fluoration affecte peu les liaisons C-H, mais accroît la force des liaisons C-F et C-O et C-C. La liaison C-O du bis(trifluorométhyl)éther CF₃-O-CF₃ est plus forte de 22 kcal/mol que celle du diméthyléther. La liaison C-C du trifluoroéthane est plus forte de plus de 10 kcal/mol que celle de l'éthane, mais aussi plus forte que celle de l'hexafluoroéthane (tableau 1.11). Le renforcement des liaisons C-F par la fluoration explique la grande stabilité des groupes CF₃. Contrairement à l' α -fluoration, la β -fluoration accroît notablement la force des liaisons C-H (tableau 1.12) ; ainsi la liaison C-H dans (CF₃)₃C-H est plus forte de 15 kcal/mol que dans (CH₃)₃C-H. Mais la force des liaisons C-F en β n'est pas affectée par la fluoration.

TAB. 1.12 – Énergie de dissociation de liaisons d'éthanes [8].

X	$D^\circ(\text{C-X})$ (kcal/mol)			
	CH ₃ CH ₂ -X	CH ₃ CF ₂ -X	CF ₃ CH ₂ -X	CF ₃ CF ₂ -X
H	100,1	99,5	106,7	102,7
F	107,9	124,8	109,4	126,8
Cl	83,7	—	—	82,7
Br	69,5	68,6	—	68,7
I	55,3	52,1	56,3	52,3

Ce renforcement des liaisons C-F, C-H et C-O par l' α ou la β -fluoration confère aux composés fluoroalkylés une inertie chimique, thermique, et enzymatique beaucoup plus grande que celle de leurs analogues non fluorés. Les polymères hautement fluorés ou perfluorés présentent une très grande stabilité chimique et thermique, ce qui explique leurs utilisations dans le domaine des matériaux biocompatibles, des anesthésiques généraux et des substituts temporaire du sang.

La force de la liaison C-F rend les fluorures aliphatiques beaucoup moins réactifs (de 10^{-2} à 10^{-6}) que les chlorures correspondants dans les réactions de déplacements SN1 ou SN2. La liaison C-F dans les fluoroalcènes est également forte. La double liaison π est renforcée, et d'autant plus qu'elle porte

plus d'atomes de fluor. En général, les réactions de cette double liaison avec les électrophiles deviennent plus difficiles alors que les réactions avec les nucléophiles sont facilitées.

1.3.2 Effet de la fluoration sur la répartition électronique d'une molécule

Par effet inductif, le fluor est toujours un substituant électroattracteur, mais il peut être donneur d'électrons par résonance. Les groupes fluoroalkyles se comportent toujours comme des groupes électroattracteurs. La polarisation des liaisons est représentée sur la figure 1.1.

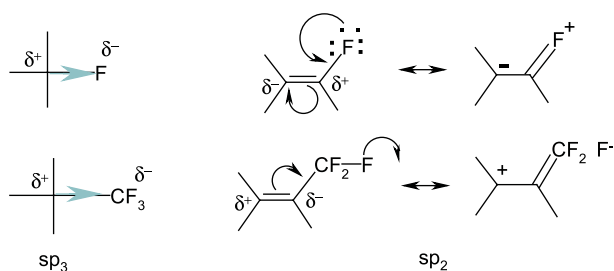


FIG. 1.1 – Effets électroniques de la fluoration.

L'atome de fluor, lié à un atome de carbone insaturé ou à un noyau aromatique, exerce un effet électroattracteur inductif $-I$ (σ_I) et un effet électrodonneur par résonance $+M$ (σ_R) très supérieur à ceux des autres halogènes. Il est donc globalement moins électroattracteur que les autres halogènes. Les valeurs des constantes de Hammett σ_I et σ_R de quelques substituants fluorés figurent dans le tableau 1.13.

L'effet de la fluoration sur la réactivité du carbonyle des cétones est important ; nous en verrons plus loin les applications en enzymologie (chapitres 3 et 7). Les nucléophiles comme l'eau, les alcools, les amines s'additionnent facilement sur le carbonyle des fluoroaldéhydes et cétones, et les composés d'addition (hydrates, hémicétal, etc.) sont stables. Le trifluoroacétaldéhyde (fluoral) n'est stable que sous forme d'hydrate ou d'hémiacétal, ses formes commerciales. La grande électrophilie du carbonyle est généralement attribuée à une augmentation de la charge positive sur le carbonyle (contrôle de charge). Cependant des calculs *ab initio* sur les fluoroacétaldéhydes montrent que la charge sur le carbone ne varie pas d'une manière significative, alors que la longueur de la liaison C=O du carbonyle et la charge négative sur l'oxygène diminuent avec la fluoration (figure 1.2). D'autres calculs semblent indiquer que l'électrophilie peut résulter de l'abaissement très sensible de l'orbitale frontière basse vacante (B.V.) du carbonyle (contrôle orbitalaire) (figure 1.3) [13].

TAB. 1.13 – Constantes de Hammet des substituants fluorés [1,14].

Substituant	σ_{Inductif}	$\sigma_{\text{résonance}}$	Substituant	σ_{Inductif}	$\sigma_{\text{résonance}}$
F	0,52	-0,46	SCH ₃	0,23	-0,16
Cl	0,47	-0,24	SCF ₃	0,42	0,02
Br	0,44	-0,22	SO ₂ CH ₃	0,48	0,16
NO ₂	0,56	0,22	SO ₂ CF ₃	0,73	0,31
CH ₃	0,04	-0,15	NHSO ₂ CH ₃	0,42	-0,21
CF ₃	0,42	0,10	NHSO ₂ CF ₃	0,49	-0,10
CH ₃ CH ₂	0,05	-0,11	N(SO ₂ CF ₃) ₂	0,70	0,10
CF ₃ CH ₂	0,14	-0,05	C ₆ H ₅	0,08	-0,1
CF ₃ CF ₂	0,41	0,11	C ₆ F ₅	0,25	0,02
OH	0,29	-0,43	CN	0,56	0,08
OCH ₃	0,29	-0,43			
OCF ₃	0,39	-0,18			

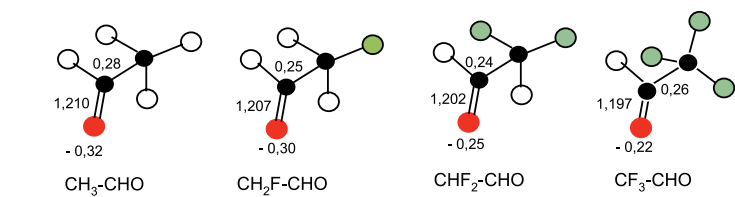


FIG. 1.2 – Longueur de la liaison C=O et répartition électronique des fluoroacétaldéhydes.

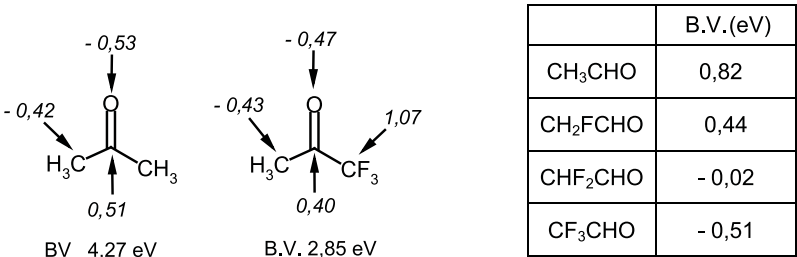


FIG. 1.3 – Densité de charge calculée de l'acétone et de la trifluoroacétone (HF-31G**) et BV des fluoroacétaldéhydes [13].

1.3.3 Acidité, basicité et liaison hydrogène

1.3.3.1 Acidité

Les groupements fluoroalkylés étant des groupes très électroattracteurs, l'acidité des atomes d'hydrogène voisins est largement augmentée (tableau 1.14).

TAB. 1.14 – Valeurs de pKa et de ΔG_{Acide} calculées de composés fluorés [8, 14].

	pKa		pKa
CHF ₃	30,5	CH ₃ -COOMe	24
CHCl ₃	24,4	CH ₂ F-COOEt	21
CF ₃ -CHF ₂	28,2	CHF ₂ -COOEt	25
CF ₃ -CHCl ₂	24,4	CH ₂ (NO ₂) ₂	3,63
(CF ₃) ₃ CH	21	CHF(NO ₂) ₂	7,70

	ΔG_{Acide} (kcal/mol)		ΔG_{Acide} (kcal/mol)
(C ₆ H ₅) ₃ CH	352,8	CH ₂ (CN) ₂	328,3
(C ₆ F ₅) ₂ CHC ₆ H ₅	328,4	CH(CN) ₃	293
(C ₆ F ₅) ₃ CH	317,6	C ₆ H ₅ CH ₂ CN	344,1
(CF ₃) ₂ CH ₂	343,9	C ₆ F ₅ CH ₂ CN	327,6
(CF ₃) ₃ CH	326,8	(C ₆ F ₅) ₂ CHCN	312,4

L'acidité des acides carboxyliques, des alcools et des imides est fortement augmentée par la présence de substituants fluorés, comme le montrent les valeurs des pKa reportées dans le tableau 1.15. La fluoration diminue également fortement la basicité des amines. Les amines perfluorées secondaires ne donnent pas de chlorhydrates, les tertiaires ont un comportement analogue à celui des perfluorocarbures ; cette inertie chimique est capitale pour les applications (émulsions biocompatibles) [1].

1.3.3.2 Liaison hydrogène

L'atome de fluor n'est pas apte à donner de liaison hydrogène. D'autre part, en dépit de sa forte électronégativité et de ses paires libres d'électrons, il est un faible accepteur de liaison hydrogène du fait de la faible polarisation de ses électrons σ et π [1]. Le calcul de la force de la liaison hydrogène C-F $\cdots$ H-O- montre qu'elle est environ deux fois plus faible que celle de la liaison -O $\cdots$ H-X, ($\sim 2,4$ kcal/mol). La plupart des exemples de liaisons F $\cdots$ H rapportés dans la littérature concernent des liaisons hydrogène intramoléculaires (fluoroalcools, fluorophénols et fluoroanilines) (figure 1.4) [1]. Rappelons que le critère de l'existence d'une liaison hydrogène est une distance inter atomique F $\cdots$ H comprise entre 2,0 et 2,3 Å, égale ou inférieure à la somme des rayons atomiques.

Des cas de liaisons hydrogène entre substrats fluorés et macromolécules biologiques ont été postulés dans des complexes enzyme-substrat. Cependant la réalité du phénomène est délicate à démontrer, car d'autres facteurs peuvent stabiliser la conformation correspondant à la faible distance interatomique F $\cdots$ H observée. Cette conformation peut en effet être favorisée par d'autres facteurs (autres liaisons hydrogène plus fortes, effet gauche, etc.), sans qu'une interaction F $\cdots$ H participe à la stabilité de l'édifice supramoléculaire [16, 20b]. L'existence et le rôle éventuel de liaisons F $\cdots$ H dans les interactions entre

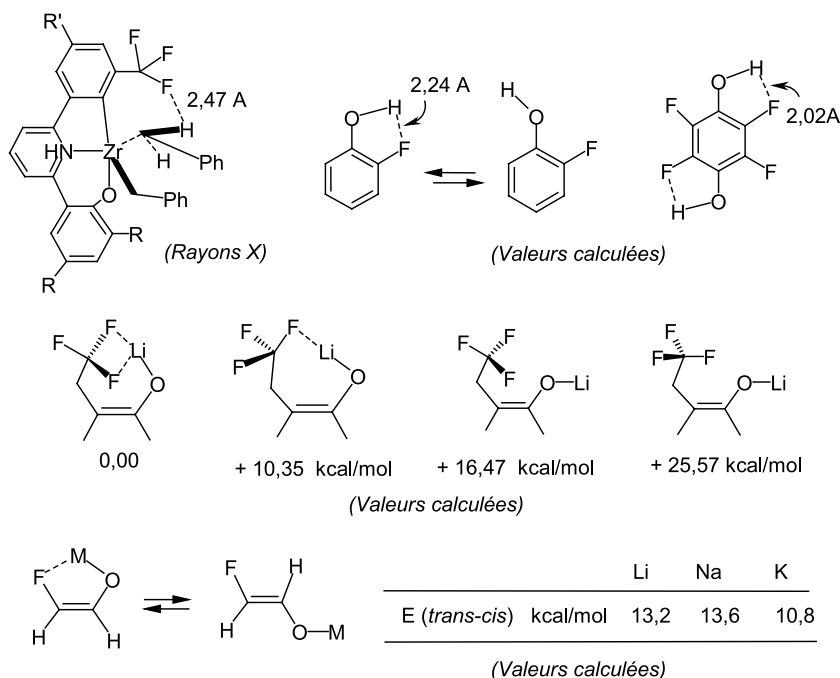


FIG. 1.4 – Exemples de liaisons $F\cdots H$ et de liaisons $F\cdots \text{Métal}$ [1, 19, 20].

liaison hydrogène très puissants, mais, contrairement aux alcools non fluorés, ils n'acceptent que très faiblement les liaisons hydrogène. Comme ils sont peu nucléophiles, ce sont des solvants polaires précieux en synthèse organique [21]. Les composés hydrofluorocarbonés peuvent être donneurs de liaisons hydrogène, puisque la présence d'atomes de fluor augmente l'acidité des hydrogènes voisins [22]. Nous verrons plus loin que ces liaisons hydrogènes jouent un rôle important pour les propriétés anesthésiques (chapitre 3).

1.3.4 Effets stériques

Bien que le rayon de Van der Waals de l'atome de fluor soit le plus petit après celui de l'atome d'hydrogène, son volume est en fait proche de celui de l'oxygène (tableau 1.16). Il faut souligner que si le volume est une propriété intrinsèque, les effets stériques dépendent du phénomène observé. Ils se manifestent fréquemment dans les processus dynamiques, ce qui a permis de comparer des paramètres stériques de divers groupements fluorés ou non. Ils montrent que le groupement CF_3 est au moins aussi encombrant qu'un groupe isopropyle ou isobutyle (tableau 1.17) [23]. Ces données sont confirmées par des valeurs des barrières de rotation axiales (figure 1.5).

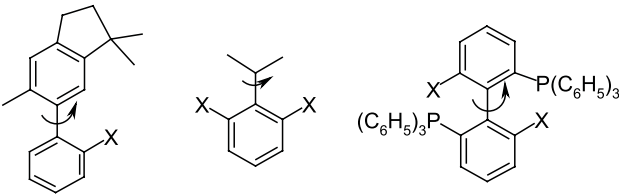
TAB. 1.16 – Rayons de Van der Waals et longueurs de liaison d’éléments des premières périodes [1]

X	Électronégativité de X	R (Å)	Longueur de liaison C-X (Å)
H	2,2	1,20	1,09
F	4,0	1,47	1,39
Cl	3,0	1,75	1,77
O	3,5	1,52	1,43
N		1,55	
C	1,70	1,70	1,54

TAB. 1.17 – Paramètres stériques de groupes fluorés et non fluorés [1].

	E_s^0	A	ν
H	0,00	0,00	0,00
F	−0,46	0,15	0,27
OH	−0,55		
CH ₃	−1,24	1,17	0,52
(CH ₃) ₂ CH	−1,76	2,1	0,76
(CH ₃) ₂ CHCH ₂	−2,17	–	0,98
CF ₃	−2,40	2,4	0,91
(CH ₃) ₃ C	−2,78	<3,9	–

E_s^0 : Paramètres stériques de Taft [9a]. A : Valeurs A déduites de l’équilibre conformationnel axial-équatorial du cyclohexane ΔG° . ν : Paramètres stériques de Charton [9b].



X	δG (Kcal/mol)	δG (Kcal/mol)	δG (Kcal/mol)
H	10,6	2,0	22
F	14,2	6,9	> 35
CH ₃	19,3	12,8	> 30
CF ₃	22,2		
CH(CH ₃) ₂	22,2		

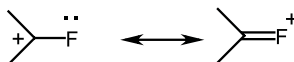
FIG. 1.5 – Valeurs comparées de barrières de rotation axiale [1].

1.3.5 Effets de la présence d'atomes de fluor sur la stabilité d'intermédiaires réactionnels (carbocations, carbanions, radicaux)

1.3.5.1 Carbocations

L'effet de la présence d'atomes de fluor sur la stabilité d'un carbocation est très différent selon qu'ils sont portés par le carbone α ou le carbone β . Lorsque le ou les atomes de fluor sont portés par le carbone chargé, la charge est stabilisée par l'une des paires libres de l'atome de fluor, et ce en dépit des effets inductifs déstabilisants. Cette compétition entre les deux facteurs explique l'ordre de stabilité des cations fluorométhyles (figure 1.6) [24]. Il n'en reste pas moins qu'un groupe alkyle stabilise mieux un carbocation qu'un atome de fluor. Les cations monofluoro et difluorométhyles sont utilisés en synthèse (réactions de Nazarov et cyclialkylation) [25].

Stabilisation du cation par donation en retour



Ordre de stabilité des carbocations fluorométhyles et fluoroéthyles



FIG. 1.6 – Stabilité de carbocations fluoroalkylés en phase gazeuse [27].

La présence de fluor déstabilise fortement un carbocation centré sur le carbone β , puisque seul l'effet inductif intervient [26, 27]. L'effet sur les réactions de solvolysse ou de protonation de double liaison peut être très important [26, 36]. La déstabilisation des ions alcoxycarbénium joue un rôle important dans la conception d'inhibiteurs d'enzymes (*cf.* chapitre 7) et dans le comportement vis-à-vis du métabolisme hydrolytique de molécules actives (*cf.* chapitre 3).

1.3.5.2 Carbanions

Bien que la présence d'un atome de fluor en α soit inductivement stabilisante, la répulsion due aux paires électroniques est déstabilisante. La conséquence est que l' α -fluoration stabilise beaucoup moins bien un carbanion que les autres halogènes : l'acidité des haloformes diminue du bromoforme (pKa 22,7) au chloroforme (pKa 24,4) et au fluoroforme (pKa = 30,5).

Par ailleurs, dans le cas du fluoroforme, la répulsion entre les paires électroniques des atomes de fluor est responsable de la structure pyramidale des carbanions α -fluorés. La barrière d'inversion de l'anion est d'environ 100 kcal/mol, alors que celle de l'anion méthyle CH_3^- est seulement de

2 kcal/mol. Or, comme l'acidité du fluorforme est 10^{40} fois plus forte que celle du méthane, on voit l'importance de la forme pyramidale pour la stabilisation du carbanion CF_3^- .

Sur le plan thermodynamique, la présence d'atomes de fluor en β stabilise fortement les anions, qu'ils soient planaires ou non, et ce, aussi bien par effet inductif que par hyperconjugaison négative (figure 1.7).

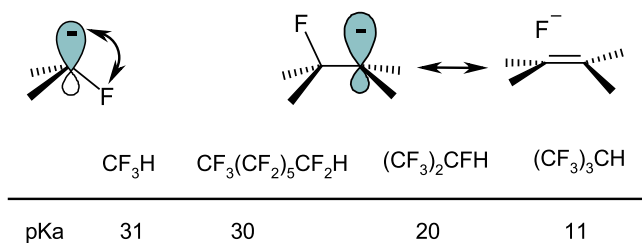


FIG. 1.7 – Carbanions α et β -fluorés.

La grande réactivité des fluorooléfines vis-à-vis d'un nucléophile, comparée à celle d'une oléfine non fluorée, résulte à la fois de la plus grande électrophilie de la double liaison et de la stabilisation par les atomes de fluor en β du carbanion résultant de l'addition du nucléophile [28].

Lorsque l'on parle de stabilisation d'un carbanion apportée par des atomes de fluor en position α ou β , il s'agit de stabilité thermodynamique. En effet, ces carbanions peuvent avoir des durées de vie courtes du fait de leur grande réactivité dans des processus d'élimination d'ion fluorure : les carbanions α -fluorés subissent très facilement un processus d' α -élimination en carbènes, alors que les carbanions β -fluorés subissent aisément des réactions de β -élimination.

L' α -élimination est une réaction particulièrement rapide et efficace des carbanions trifluorométhyles (figure 1.8) [29]. Ainsi les espèces organométalliques correspondantes (Li, Mg) ne peuvent être utilisées en synthèse. Toutefois, lorsque la liaison C-Métal est relativement covalente l'espèce anionique est plus stable, mais elle n'est alors plus suffisamment réactive vis-à-vis d'un électrophile. Les dérivés du zinc et surtout du silicium représentent les meilleurs compromis [30]. Lorsque la chaîne fluoroalkyle est plus longue, les dérivés organométalliques gagnent en stabilité et peuvent être utilisés en synthèse (figure 1.9) [31].

Les réactions de β -élimination sont également très fréquentes et caractéristiques de la chimie des composés fluorés. Elles jouent un rôle important en synthèse et dans le concept d'inhibiteurs irréversibles d'enzymes. Le développement d'une charge négative sur le carbone β d'un atome de fluor peut provoquer le départ de l'ion fluorure *via* un processus $\text{E}_{1\text{CB}}$ ou concerté.

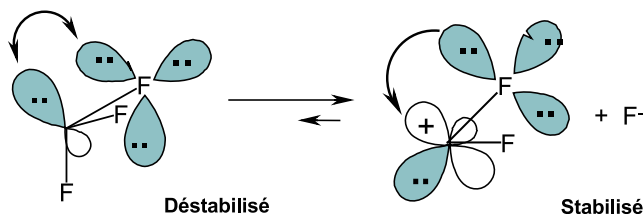


FIG. 1.8 – Interactions stabilisantes et déstabilisantes de l'anion CF_3^- et du carbène CF_2 .

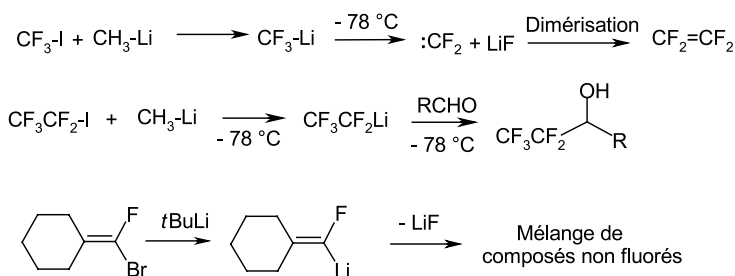


FIG. 1.9 – Élimination d'ion fluorure par α -élimination [32].

De même les réactions des fluorures vinyliques avec des nucléophiles mettent très souvent en jeu des réactions d'addition-élimination. L'addition engendre un carbanion qui provoque le départ d'un ion fluorure. Le caractère irréversible de la perte d'ion fluorure assure l'efficacité de la réaction en déplaçant l'équilibre vers la formation du carbanion. Ces réactions sont fréquemment concertées (figure 1.10).

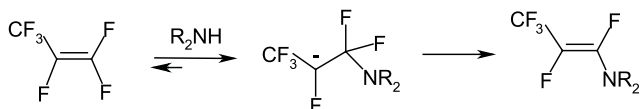
Contrairement à l' α -élimination, les processus de β -élimination sont très fréquents dans les réactions impliquant les composés fluoroalkylés et les perfluorooléfines (figure 1.10).

1.3.5.3 Effets sur les substitutions $\text{S}_{\text{N}}1$ et $\text{S}_{\text{N}}2$

Un trait important et caractéristique de la réactivité des composés fluorés est la difficulté des réactions de substitution nucléophiles $\text{S}_{\text{N}}1$ et $\text{S}_{\text{N}}2$ sur les positions α , β , ou même γ d'un groupe CF_3 ou fluoroalkyle.

D'une manière générale un groupement électroattracteur renforce la liaison susceptible d'être rompue dans la substitution. De plus, un groupe fluoroalkyle, σ électroattracteur déstabilise fortement un ion carbénium en α . Il s'ensuit que les réactions de substitution de type $\text{S}_{\text{N}}1$ sont rendues très difficiles

Réaction d'addition-élimination à partir d'oléfines fluorées
(Pseudo-substitution vinylique).



β -Elimination (Applications synthétiques)

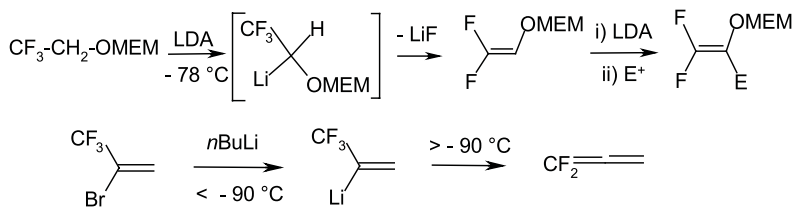


FIG. 1.10 – Réactions de β -élimination de composés fluorés [32–34].

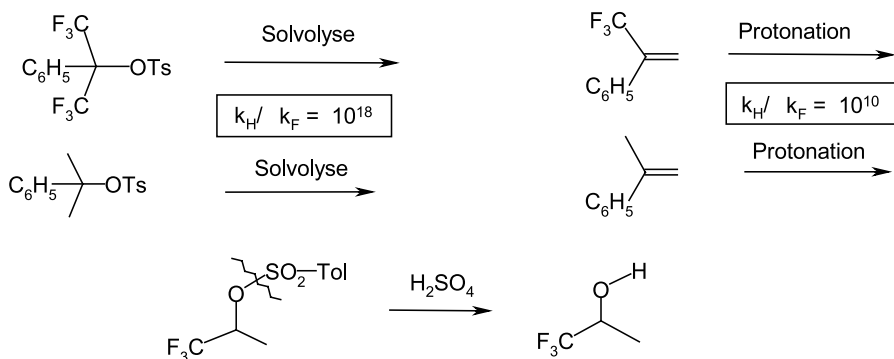
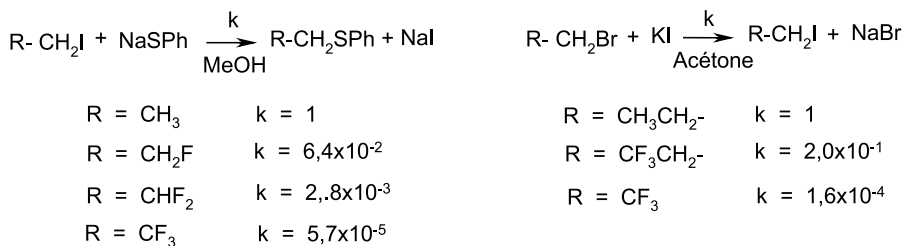


FIG. 1.11 – Effet du groupement CF_3 sur les réactions de substitutions $\text{S}_{\text{N}}1$ de tosylates d'alcool et de protonation de fluorooléfines [36,37].

par la présence d'un groupe fluoroalkyle (figure 1.11) [35,36]. Les solvolyses de tosylates sont considérablement plus lentes que celles des tosylates analogues non fluorés [36]. Il a été montré que l'hydrolyse du tosylate du trifluoropropanol en milieu acide sulfurique concentré, ne s'effectue pas au niveau attendu de la liaison C-O, mais au niveau de la liaison O-S (figure 1.11) [37].

L'effet inductif est a priori défavorable pour la substitution $\text{S}_{\text{N}}2$, de plus le renforcement de la liaison C-X défavorise la rupture de cette liaison. D'autre part les phénomènes de répulsion aussi bien électroniques que stériques défavorisent l'arrivée du nucléophile. Un ralentissement important est observé

FIG. 1.12 – Effets du groupe CF_3 sur des réactions $\text{S}_\text{N}2$ [1].

dans les réactions de type $\text{S}_\text{N}2$ sur des carbones substitués par un groupe CF_3 ou fluoroalkyle (figure 1.12).

Il faut signaler que la substitution des halogénures de trifluorométhyle et de perfluoroalkyle s'effectue par un processus particulier : en effet le déplacement de l'halogène n'a jamais lieu *via* les processus usuels $\text{S}_\text{N}1$ ou $\text{S}_\text{N}2$, mais soit *via* une attaque halophile et un transfert monoélectronique ($\text{S}_\text{NR}1$) [12, 38], soit *via* une α -élimination d'ion fluorure et un processus carbénique.

1.3.5.4 Radicaux libres

L'effet inductif des atomes de fluor déstabilise un radical [39]. La fluoration a un impact important sur la structure des radicaux α -fluorés pour des raisons électroniques [39]. Alors que le radical méthyle est plan, le degré de pyramidalisation croît avec le nombre d'atomes de fluor ; le radical $\text{CF}_3^\bullet$ est pyramidal, comme le carbanion CF_3^- . Une stabilisation des radicaux $\text{CH}_2\text{F}^\bullet$ et $\text{CHF}_2^\bullet$ par résonance est rendue possible par la faible barrière d'inversion (tableau 1.18).

TAB. 1.18 – Barrière d'inversion des radicaux méthyle et fluorométhyle et énergie de dissociation de la liaison C-H des fluorométhanés [41].

Radicaux	CH_3	CH_2F	CHF_2	CF_3
Barrière d'inversion (kcal.Mol)	–	≈ 1	7	25
Énergie de dissociation de la liaison C-H (kcal/mol)	$105 \pm 0,2$	101 ± 2	103 ± 2	107 ± 1

Les radicaux β -fluorés, par exemple α -trifluorométhylés sont également déstabilisés par effet inductif. L'énergie de dissociation croît de $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-H}$ (97,7 kcal/mol) à $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{-H}$. (102,0 kcal/mol) [39, 40].

Cependant, la stabilité des radicaux ne joue qu'un rôle mineur par rapport aux effets polaires et stériques dans les réactions radicalaires. L'addition des radicaux fluoroalkyles est généralement principalement gouvernée par les facteurs orbitaux, les effets polaires jouant un rôle majeur dans les processus [39]. Le radical trifluorométhyle, prototype du radical électrophile,

TAB. 1.19 – Constantes de vitesse absolue d'addition de radicaux fluoroalkyles au styrène et au méthylstyrène [42].

	$k_{\text{addition}}/10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$	
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}=\text{CH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^\circ$	0,12	0,06
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2^\circ$	0,52	0,98
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}^\circ$	0,46	
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2^\circ$	2,7	3,3
CF_3°	53	87
$\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2^\circ$	43	78

s'additionne 10 fois plus vite sur l'éthylène que sur le tétrafluoroéthylène, beaucoup moins riche en électron, alors que le radical méthyle, s'additionne 10 fois plus vite sur le tétrafluoroéthylène que sur l'éthylène [39]. Le tableau 1.19 rassemble des données sur les vitesses relatives d'addition des radicaux fluorés sur le styrène et le méthylstyrène. Les additions de radicaux fluoroalkylés sur les oléfines riches en électrons ont une grande importance sur le plan synthétique. L'abstraction d'hydrogène par le radical fluoroalkylé est aussi gouvernée par les effets polaires [1]. Une autre différence importante par rapport aux radicaux hydrocarbonés est la rareté de réactions de dismutation et de migrations d'atomes de fluor. La conséquence en est par exemple l'obtention de polymères de masses moléculaires très élevées en polymérisation radicalaire.

Bibliographie

- [1] a) B.E. Smart in *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial applications*, R.E. Bank, B.E. Smart, J.C. Tatlow Eds., Plenum Press, N.Y., 1994, p. 58.
b) B.E. Smart *J. Fluorine Chem.* **2001**, **109**, 3.
- [2] J.K. Nagel *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, **112**, 4740.
- [3] K.D. Sen, C.K. Jorgensen *Electronegativity*, Springer-Verlag, New York, 1987.
- [4] a) J.C. Biffinger, H.W. Kim, S.G. DiMagno *ChemBioChem.* **2004**, **5**, 622.
b) H.C. Fielding Jr in *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, R.E. Banks Ed., Ellis Horwood, Chichester UK, 1979, pp. 214-232.
- [5] M.P. Turnberg, J.E. Brady *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, **110**, 7797.
- [6] H. Kuneida, K. Shinoka *J. Phys. Chem.* **1976**, **80**, 2468.
- [7] B.K. Freed, J. Biesecker, W.J. Middleton *J. Fluorine Chem.* **1990**, **48**, 63.

- [8] B.E. Smart in *Properties of Fluorinated Organic Compounds*, ACS Monography 187, 1995, Vol. 1, pp. 979-1010.
- [9] a) C. Hansch, A. Leo *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, Wiley, N.Y., 1979.
b) R. Gallo *Progress Phys. Org. Chem.* **1983**, 14, 115.
- [10] N. Muller *J. Pharm. Sci.* **1986**, 75, 987.
- [11] B.E. Smart in *Molecular Structure and Energetics*, J.F. Liebman, A. Greenberg Eds., VCH Publishers, Deerfield Beach, FL, 1986, Vol. III, Chapter 4.
- [12] L.M. Yagupol'skii, A.Y. Ll'chenko, N.K. Kondratenko *Russian Chem. Rev.* **1974**, 43, 32.
- [13] R.J. Linderman, E.A. Jamois *J. Fluorine Chem.* **1991**, 53, 79-91.
- [14] a) I.A. Koppel, R.W. Taft, F. Anvia, S.Z. Zhu, L.Q. Hu, K.S. Sung, D.D. DesMarteaux, L.M. Yagupolskii, Y.L. Yagupolskii, V.M. Vlasov, R. Notario, P.C. Maria *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3047.
b) H.J. Castejon, K.B. Wiberg *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3937.
- [15] M.H. Abraham, P.L. Grellier, D.V. Prior, J.J. Morris, P.J. Taylor *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1990**, 521.
- [16] J.A.K. Howard, V.J. Hoy, D. O'Hagan, G.T. Smith *Tetrahedron* **1996**, 52, 12613.
- [17] J.K. Kiplinger, T.G. Richmond, C.E. Osterberg *Chem. Rev.* **1994**, 94, 373.
- [18] T. Yamazaki, M. Ando, T. Kitazume, T. Kubota, M. Omura *Org. Lett.* **1999**, 1, 905.
- [19] D.A. Dixon, B.E. Smart in *Selective Fluorination in Organic and Bioorganic chemistry*, J.T. Welch Eds., ACS Symp. Ser. 456, Washington DC, 1991, pp. 18-35.
- [20] a) T. Yamazaki, J. Haga, T. Kitazume, S. Nakamura *Chem. Lett.* **1991**, 2171.
b) S.C.F. Kui, N. Zhu, M.C.W. Chan *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1628.
- [21] a) J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, B. Crousse *Synlett* **2004**, 18.
b) J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, B. Crousse in *Handbook of Fluorous Chemistry*, J. Gladysz, D. Curran, I. Horvath Eds., Wiley-VCH, 2004, pp. 341-350.
- [22] M.H. Abraham, P.L. Grellier, D.V. Prior, J.J. Morris, P.J. Taylor *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1990**, 699.
- [23] a) G. Bott, L.D. Field, S. Sternhell *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3618.
b) T. Nagai, G. Nishioka, M. Koyama, A. Ando, T. Miki, I. Kumadaki *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 233.
- [24] A.D. Williams, P.R. Le Breton, J.L. Beauchamp *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2705.

- [25] a) J. Ichikawa, S. Miyazaki, M. Fujiwara, T. Minami *J. Org. Chem.* **1996**, 60, 2320.
b) J. Ichikawa *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1685.
- [26] X. Creary *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1625.
- [27] A.D. Allen, T.T. Tidwell in *Advances in Carbocation Chemistry*, X. Creary Ed., JAI Press, Greenwich 1989, Chapter 1.
- [28] W.B. Farnham *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1633.
- [29] D.J. Burton, Z.Y. Yang *Tetrahedron* **1992**, 48, 189
- [30] (a) D.J. Burton in *Synthetic Fluorine Chemistry*, G.A. Olah, R.D. Chambers, S.G. Prakash Eds., J. Wiley, N.Y., 1992, p. 205.
b) G.K.S. Prakash, A.K. Yudin *Chem. Rev.* **1997**, 97, 757.
c) R.P. Singh, J.M. Shreeve *Tetrahedron* **2000**, 56, 7613.
- [31] a) D.J. Burton, L. Liu *Fluorinated Organometallic Compounds in Organic Chemistry in Topic Current Chem.* N° 193 *Organofluorine Chemistry*, R.D. Chambers Ed., Springer, 1997, pp. 45-90.
b) P.G. Gassman, N.J. O'Reilly *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2481.
- [32] F.G. Drakesmith, O.J. Stewart, P. Tarrant *J. Org. Chem.* **1967**, 33, 280.
- [33] S.T. Patel, J.M. Percy, R.D. Wilkes *Tetrahedron* **1995**, 51, 9201.
- [34] A. Takaoka, H. Iwakiri, N. Ishikawa *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1979**, 52, 3377.
- [35] R.D. Chambers *Fluorine in Organic chemistry*, Wiley, N.Y., 1973.
- [36] a) V. Kanagasabapathy, J.F. Sawyer, T.T. Tidwell *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 503.
b) K.M. Koshy, D. Roy, T.T. Tidwell *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 357.
- [37] M.J. Drabicky, P.C. Myhre, C.J. Reich, E.R. Schmittou *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1472.
- [38] C. Wakselman *J. Fluorine Chem.* **1992**, 59, 367.
- [39] W.R. Dolbier *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1558.
- [40] X.M. Zhang *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3590.
- [41] J.M. Tedder, J.C. Walton *Adv. Free Radicals Chem.* **1980**, 6, 155.
- [42] D.V. Avila, K.U. Ingold, J. Lusztyk, W.R. Dolbier Jr, H.Q. Pan *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2027.

Chapitre 2

Aperçu sur la préparation de composés fluorés

LA SYNTHÈSE ET LA RÉACTIVITÉ des composés organofluorés peuvent parfois, par leur singularité, être déroutantes pour le chimiste organicien. En effet, les techniques traditionnelles de fluoration, qui utilisent des réactifs inhabituels, souvent dangereux et corrosifs (fluor élémentaire, l'acide fluorhydrique ou le tétrafluorure de soufre, etc.) sont d'un emploi délicat au laboratoire qui nécessite des équipements spéciaux, de plus ces réactifs sont souvent peu sélectifs et peu compatibles avec des substrats élaborés ou fragiles.

Les chimistes ont ainsi souvent été conduits à synthétiser les molécules fluorées complexes, nécessaires à la chimie médicinale, à partir d'un petit nombre de matières premières disponibles, généralement des intermédiaires ou des produits secondaires de procédés industriels, en particulier issus du secteur des polymères.

À partir de ces réactifs de base, les chimistes ont préparé de nombreux synthons, et réussi à développer des méthodologies de synthèse permettant l'accès à des molécules plus complexes. Dans cette démarche, il est nécessaire de prendre en compte la réactivité spécifique des composés organofluorés. La structure électronique de l'atome de fluor modifie la réactivité chimique de la molécule, et ces effets sont d'autant plus grands que le nombre d'atomes de fluor est important par rapport à la masse moléculaire. Ces difficultés ont conforté la réputation de singularité de la chimie organique du fluor.

Deux approches sont donc possibles pour synthétiser une molécule complexe comportant un ou des atomes de fluor : la première est de synthétiser un précurseur non-fluoré de la molécule cible et d'introduire les atomes de fluor à un stade avancé de la synthèse en utilisant des méthodes de fluoration ou de trifluorométhylation. La seconde est de synthétiser la molécule cible à partir d'un « synthon » fluoré. Tout l'art du chimiste sera de conjuguer au mieux ces deux stratégies pour réaliser la synthèse la plus rapide et la plus efficace de sa cible.

La chimie des composés fluorés a subi une évolution très importante et très rapide durant ces dernières décennies. Des progrès considérables ont été réalisés dans le domaine de la fluoration et de la trifluorométhylation, grâce à la découverte de nouveaux réactifs facilement manipulables et de coûts raisonnables. L'offre de synthons ou « building blocks » s'est grandement élargie et les progrès méthodologiques ont été considérables. Ces grandes avancées ont permis la synthèse de nombreuses molécules fluorées complexes et souvent chirales [1, 2].

Il faut insister sur le fait que la synthèse de composés fluorés est largement tributaire de filières industrielles pour l'accès à ses produits de départ (synthons et réactifs). L'abandon d'une filière industrielle pour des raisons d'environnement, comme dans le cas des halogénofluorocarbones (CFC) ou de stratégie industrielle peut disqualifier un arsenal de synthèse ou un processus de fabrication.

Il n'est pas question dans cet ouvrage de traiter d'une manière détaillée l'ensemble de la panoplie des méthodes à la disposition du chimiste médicinal pour préparer des molécules fluorées. L'objectif de ce chapitre est seulement de dégager les principales règles du jeu et de donner une vision d'ensemble permettant d'appréhender plus facilement les enjeux synthétiques rapportés dans la suite de cet ouvrage. Nous nous limiterons donc dans ce chapitre, en rapportant des exemples significatifs, sans souci d'exhaustivité à un tour d'horizon de l'arsenal disponible à ce jour pour la synthèse des composés peu fluorés. Dans cet esprit, nous citerons de préférence des revues plutôt que les travaux originaux.

Nous nous intéresserons essentiellement à la synthèse des composés fluorés aliphatiques. En effet, de très nombreux produits aromatiques fluorés sont disponibles dans le commerce, de plus leurs synthèses ont beaucoup moins évolué durant ces dernières années que celles des composés aliphatiques. La synthèse des composés hautement fluorés ne sera également abordée que marginalement, car ces composés sont relativement peu présents en chimie médicinale.

Nous traiterons successivement dans ce chapitre la synthèse des composés monofluorés, puis celle des composés difluorés -CF₂-, et enfin celle des composés trifluorométhylés.

2.1 Préparation des composés monofluorés

Trois approches sont utilisées pour préparer un composé monofluoré :

- la création d'une liaison carbone-fluor par réaction d'un anion fluorure (fluoruration nucléophile) ;
- la création de la liaison C-F par réaction d'un ion F⁺ (fluoruration électrophile) ;
- la création d'une liaison carbone-carbone à partir d'un synthon possédant déjà la liaison C-F.

2.1.1 Fluoration nucléophile

Les principaux réactifs de fluoration nucléophile sont les fluorures métalliques ou d'ammoniums quaternaires, le DAST et ses analogues, et l'acide fluorhydrique complexé avec des amines.

2.1.1.1 Les fluorures

La petite taille (rayon = 1,36 Å) et la faible polarisabilité de l'ion fluorure favorise son caractère basique au détriment de sa réactivité en tant que réactif nucléophile. De plus, l'ion fluorure est généralement fortement solvaté (énergie d'hydratation de 123 kcal/mol), il est donc peu réactif. Pour ces raisons, la fluoration nucléophile avec un fluorure métallique n'est pas toujours aisée.

Le déplacement d'un sulfonate ou d'un halogénure peut être réalisé par un fluorure métallique (K^+ , Cs^+ , Ag^+ , etc.) ou d'ammonium quaternaire $Bu_4N^+F^-$ (TBAF), $Bu_4N^+HF_2^-$ (TBABF), si la réaction est effectuée en milieu aprotique en présence d'éther couronne ou d'autre complexant de cations (glyme, etc.). Cependant les milieux et les solvants dissociants augmentent parallèlement la basicité de l'ion fluorure, ce qui favorise la réaction compétitive d'élimination. Pour renforcer la réactivité des ions fluorures, on peut utiliser les fluorures métalliques anhydres, donc non-solvatés, c'est pourquoi de nombreuses méthodes d'activation (déshydratation, réactif supporté, etc.) ont été décrites. Cependant la préparation de ces réactifs anhydres peut être délicate, et les réactions de substitution peuvent souffrir d'un manque de reproductibilité [3].

2.1.1.2 Le DAST

Le DAST (trifluorure de diéthyle amino soufre) est le principal réactif de fluoration nucléophile (figure 2.2); d'autres réactifs du même type, plus stables, comme le Deoxofluor, sont maintenant également disponibles [7, 8]. Ces réactifs permettent la transformation directe en fluorure d'un alcool, qu'il soit primaire, secondaire ou même tertiaire. Les réactions sont souvent stéréosélectives, et s'effectuent avec inversion de configuration. Néanmoins, le caractère cationique de la substitution est souvent très marqué, ce qui conduit dans certains cas à des réarrangements ou à la rétention de configuration s'il y a participation de groupes voisins. La synthèse de fluorures tertiaires non racémiques a été rapportée lors de la fluoration d'alcools diéniques complexés par le fer carbonyle [9].

2.1.1.3 Les complexes HF-Amines

Les complexes de l'acide fluorhydrique HF avec la pyridine ou avec des amines (Et_3N , Et_2NH) sont également des réactifs très utilisés dans les réactions de fluoration nucléophile telles que l'ouverture d'oxiranes [12], la bromofluoruration de doubles liaisons en présence de NBS⁶ ou avec le nitrite de

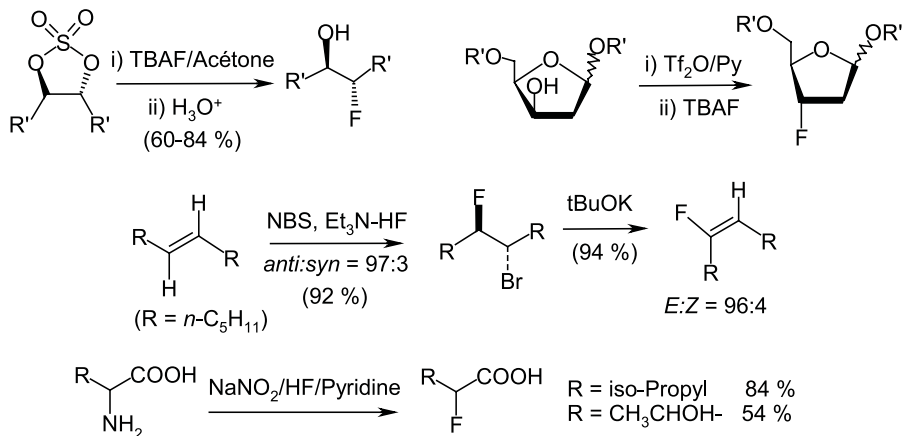


FIG. 2.1 – Exemples de fluoration nucléophile avec des fluorures ou avec des complexes HF-amine [4-6].

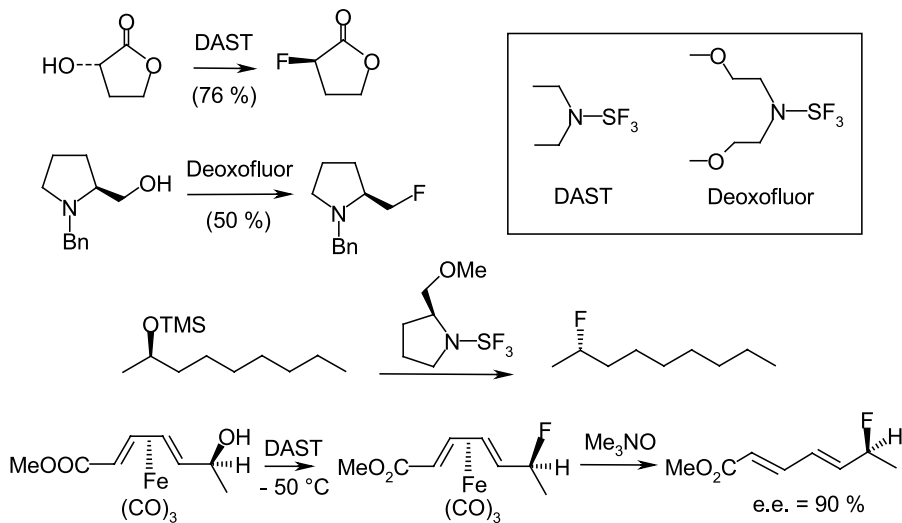


FIG. 2.2 – Fluoration avec le DAST et le Deoxofluor [8-11].

sodium pour la diazotation/fluoration d'amines (variante de la réaction de Balz-Schiemann) [5] (figure 2.1).

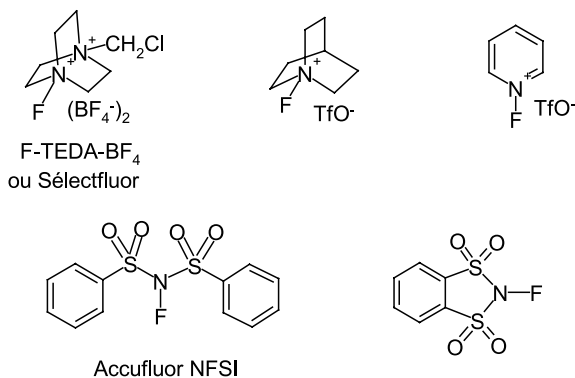


FIG. 2.3 – Réactifs de fluoration électrophile [13, 14].

2.1.2 Fluoration électrophile

Ce domaine a fait l'objet, ces dernières années, de progrès considérables avec la découverte de nouveaux réactifs stables et facilement manipulables le 1-(chlorométhyl)-4-fluoro-1,4-diazonia bicyclo[2,2,2]octane bis(tétrafluoroborate)] (F-TEDA-BF₄ ou Sélectfluor [13], les F-*N*-sulfonimides (NFSI, NFOBS), etc. (figure 2.3) [14]. Ces réactifs, dont les principaux sont disponibles commercialement, ont révolutionné la fluoration électrophile. Sûrs et faciles d'emploi, ils permettent dans des conditions douces la fluoration de noyaux aromatiques et hétérocycliques (bases nucléiques et nucléosides), de sulfoxydes, d'énolates de dérivés carbonylés [15], de phosphonates, d'alcènes et de glycals, etc. [13, 14].

Des réactifs N-F chiraux ont été préparés ou formés *in situ* à partir d'un dérivé aminé chiral et d'un réactif N-F. Ils permettent par exemple la fluoration énantiosélective d'énolates de cétone (figure 2.4). Les dérivés N-F dérivés des alcaloïdes du *Cinchona* semblent les plus prometteurs, d'excellents excès énantiomériques ont été obtenus sur certains substrats (figure 2.5) [16–18]. La fluoration asymétrique d'énolates avec le Sélectfluor en présence d'un acide de Lewis chiral dérivé de TADDOL (TiCl₂/TADDOL) est également une nouvelle voie prometteuse [19]. Il faut cependant noter que jusqu'à présent, les meilleurs excès énantiomériques sont obtenus par la fluoration avec des agents de fluoration non chiraux (N-fluoro sulfonimides, N-fluoropyridine, etc.) d'énolates d'hydrazone de cétone ou d'amide (oxazolidinone) possédant une copule chirale (SAMP, oxazolidines d'Evans, etc.) [14].

Comme exemple d'application de la fluoration électrophile asymétrique en chimie médicinale, on peut citer la synthèse énantiosélective d'un fluoroindole, le MaxiPost® (BMS-204352), un effecteur de l'ouverture des canaux calcium en développement pour le traitement de l'ischémie cérébrale (figure 2.5) [20].

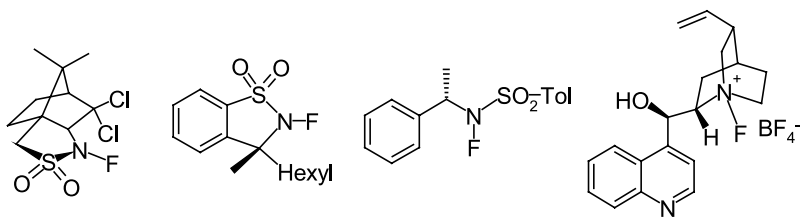


FIG. 2.4 – Réactifs de fluoration électrophile asymétrique.

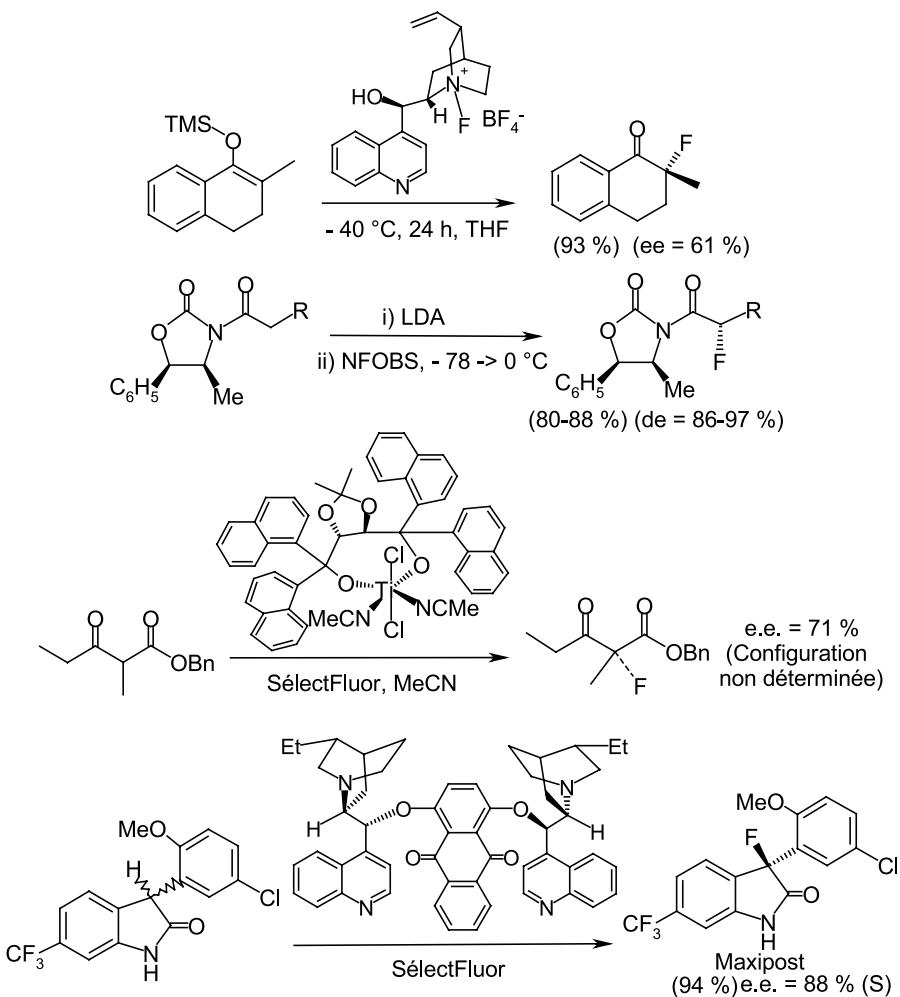


FIG. 2.5 – Exemples de fluoration électrophile asymétrique [16–20].

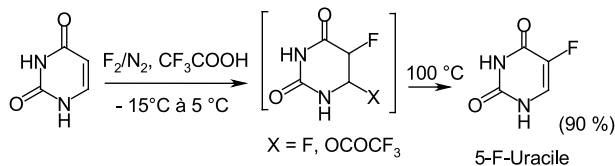


FIG. 2.6 – Préparation du 5-fluorouracile (5-FU) [21b].

Ces progrès ont précipité l'abandon de réactifs plus anciens de maniement difficile et dangereux, comme les hypofluorites (CF_3OF , CH_3COOF , etc.), le fluorure de xénon, etc. [21]. En ce qui concerne le fluor élémentaire il reste utilisé industriellement, par exemple pour la préparation du 5-fluorouracile (figure 2.6). Il faut noter qu'il existe néanmoins un regain d'intérêt pour son emploi, du fait de la commercialisation de générateurs de laboratoire, qui produisent un gaz très dilué dans de l'azote, ce qui évite les problèmes de stockage et de manipulation dans des laboratoires spécialement équipés [21a].

La fluoration aromatique utilise des méthodes de fluoration analogues à celles utilisées en chimie aliphatique. Les méthodes les plus utilisées sont la fluoration électrophile (F_2 , réactifs N-F, etc.) et la fluoration nucléophile par l'intermédiaire de la réaction de Balz-Schiemann (diazotation en présence d'ion fluorure), très importante sur le plan industriel. Lorsque le noyau aromatique est activé par un ou des groupes électroattracteurs le déplacement d'un groupe partant par un ion fluorure est efficace [21c].

2.1.3 Création de liaisons carbone-carbone à partir de synthons monofluorés

Les synthons monofluorés réellement accessibles sont d'une part l'acide monofluoroacétique et ses dérivés (esters, thioacétate, bromofluoroacétate) et d'autre part les halogénofluorométhanés (CHCl_2F , etc.).

Malgré leur toxicité importante, les dérivés de l'acide fluoroacétique sont le point de départ de nombreuses synthèses.

Les énolates des esters du fluoroacétate ou du fluorothioacétate, engendrés soit par déprotonation avec un amidure de lithium, soit par réduction *in situ* du bromofluoroacétate d'éthyle avec le zinc [22], peuvent subir des réactions variées avec des électrophiles :

- des alkylations [22] qui conduisent à des esters monofluorés dont les énolates offrent les mêmes potentialités que ceux des anions du monofluoroacétates ;
- des aldolisations avec des aldéhydes, pour conduire à des adduits qui peuvent être alkylés ou déshydratés [23] ;

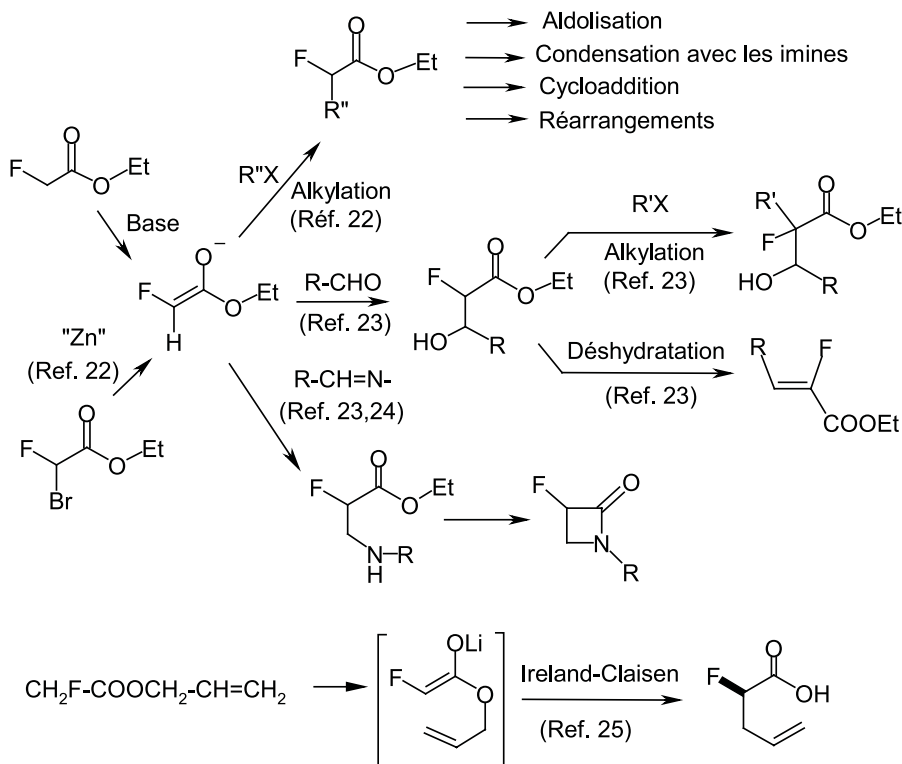


FIG. 2.7 – Réactions d'énolates d'esters de l'acide monofluoroacétique [22–25].

- des condensations avec les imines pour conduire à des β -lactames [23], ceux-ci peuvent également être obtenus par cycloaddition des mêmes imines avec le cétène engendré à partir du chlorure de fluoroacétyle [24] ;
- le réarrangement de Ireland-Claisen [25], dans le cas des anions des fluoroacétates d'allyle.

Les fluoroacétates peuvent également réagir comme électrophiles, ils peuvent acyler des dérivés organométalliques pour conduire à des monofluorocétones [27] ou à des fluoro β -céto sulfones [28]. Nous retrouverons ce type de réactivité avec les di- et trifluoroacétates.

Le fluorophosphonoacétate d'éthyle, préparé par une réaction de Michaelis-Arbousov à partir du triéthylphosphite et du bromo fluoroacétate d'éthyle, est disponible commercialement, il permet la préparation stéréosélective d'esters α - β insaturés α -fluorés de configuration (*E*) (figure 2.8) [29, 30]. Cependant la stéréosélectivité peut dépendre de la nature de la base [31].

Le fluoroacétylphosphorane réagit avec les aldéhydes pour conduire à des monofluorométhylcétones éthyléniques (figure 2.8) [30, 32].

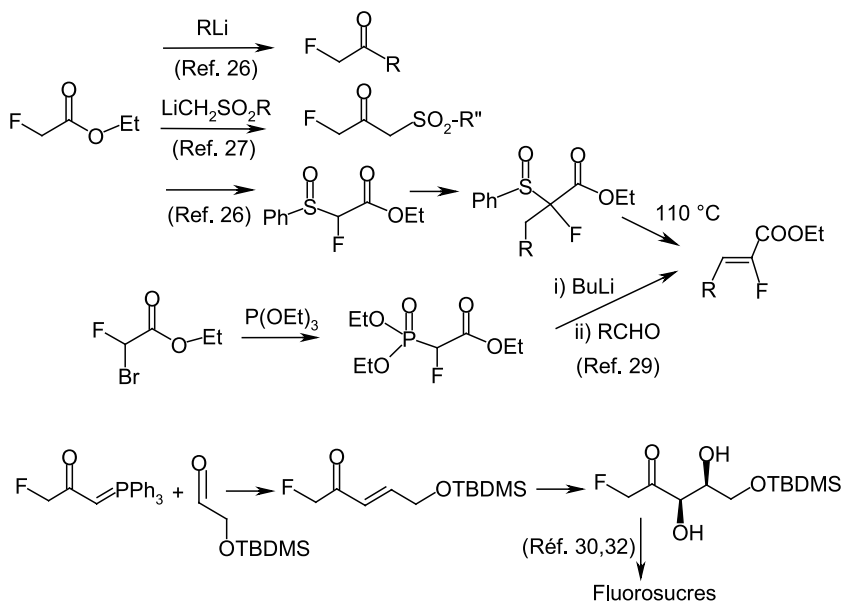


FIG. 2.8 – Exemples de réactivité de dérivés de l'acide monofluoroacétique [26–29].

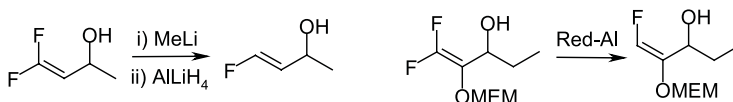


FIG. 2.9 – Exemples de défluoration sélective [33,34].

Les fluorures vinyliques peuvent aussi être préparés à partir de composés difluorovinyliques *via* la perte d'un atome de fluor par un processus d'addition-élimination, comme le montrent les deux exemples de la figure 2.9 [33,34].

2.2 Préparation des composés difluorés

2.2.1 Fluoruration nucléophile

Le carbonyle des aldéhydes et des cétones peut être transformé en groupe *gem*-difluoré soit directement avec le DAST [35], soit indirectement par le traitement de son dithiocétal ou de son hydrazone par un réactif oxydant (NBS, dibromohydantoïne, etc.) en présence du complexe HF-pyridine ou d'une autre source d'ions fluorures, telle que le TBABF (préparé à partir du TBAF et de KHF_2) [36,37].

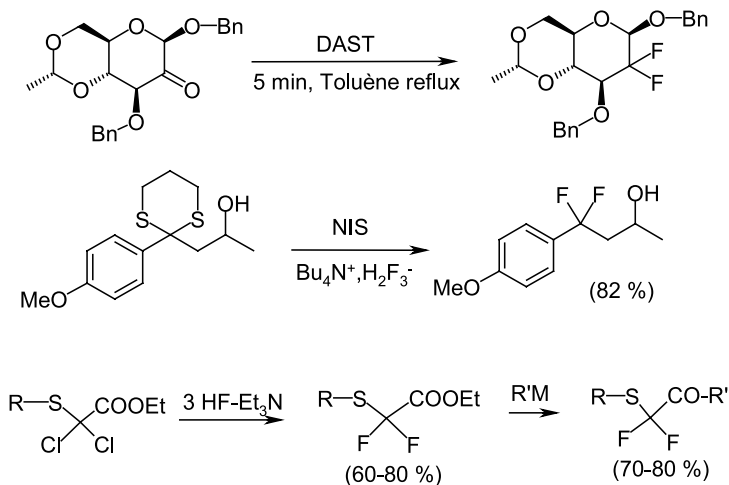


FIG. 2.10 – Difluorations nucléophiles [35–38].

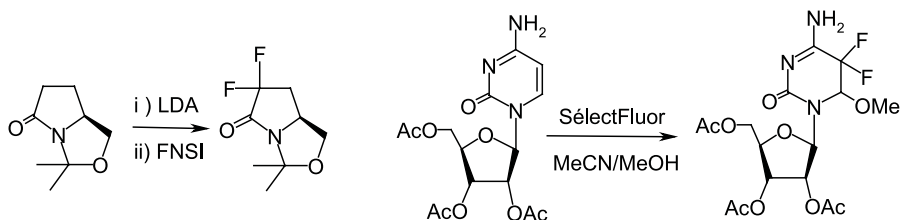


FIG. 2.11 – Exemples de difluoration électrophile.

L'échange halogène-fluor avec un complexe HF-amine permet le passage de dérivés *gem*-dichlorés en composés difluorés, cette réaction difficile sur les positions non-activées est efficace en position benzylique et en α d'hétéroatome, par exemple d'esters ou de phosphonates [38, 39].

2.2.2 Fluoration électrophile

En présence de plusieurs équivalents de réactifs de type N-F [13, 14], il est possible de réaliser la difluoration d'énolates de cétones et d'amides [40, 41]. La difluoration de nucléosides a également été réalisée avec le Sélectfluor (figure 2.11) [42].

2.2.3 À partir de composés di- et trifluorométhylés

2.2.3.1 Difluorométhylation avec un halogénodifluorométhane

Les halogénodifluorométhanés (CF_2XY , X = halogène ou hydrogène), sont des agents importants de difluorométhylation et de difluorométhylénation. Ils peuvent réagir comme réactifs électrophiles avec des énolates, être précurseurs d'ylure pour conduire à des composés difluorovinyles, de radicaux libres qui peuvent s'additionner sur des doubles liaisons, et enfin de carbènes pour conduire à des dérivés O- et S-difluorométhylés et à des difluorocyclopropanes (figure 2.12).

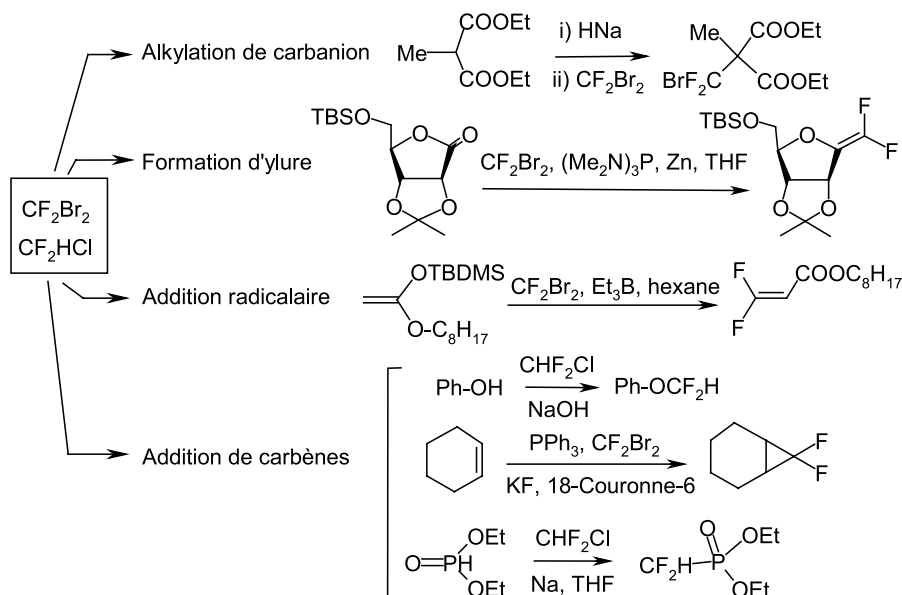


FIG. 2.12 – Réactions de difluorométhylénation et de difluorométhylation avec les halogénodifluorométhanés.

– L'alkylation de carbanions avec un halogénodifluorométhane (CF_2Br_2 , CHClCF_2) permet une introduction efficace de CF_2Br et CF_2H . L'atome de brome pouvant être ensuite éventuellement réduit par voie radicalaire. Cette méthode d'introduction du groupe CF_2H s'est montrée particulièrement intéressante pour la synthèse d'acides aminés α -difluorométhylés (cf. chapitre 4) [43].

– Les ylures de difluorométhylène réagissent avec les dérivés carbonyles (aldéhyde, lactone) pour conduire aux composés *gem*-difluorométhylène [30]. Ils sont engendrés à partir de l'halogénodifluorométhane soit avec la triphényl phosphine ou une trisaminophosphine, soit à partir de zinc et d'un sel de phosphonium ou d'oxyde de phosphine [30, 44, 45].

– L'addition radicalaire de CF_2Br_2 sur les oléfines activées ou non conduit aux composés difluorobromométhylés et difluorométhylés [46].

– Les difluorocarbènes peuvent être engendrés à partir d'halogénodifluorométhane avec une base, ils permettent la synthèse efficace de composés de type $\text{O-CF}_2\text{H}$ et $\text{S-CF}_2\text{H}$ à partir d'alcools, de phénols et de sulfures [47], ainsi que de difluorocyclopropanes [48,49]. Avec le triéthyl phosphite ils conduisent au difluorométhylphosphonate, dont l'anion, accessible également à partir de bromodifluorophosphonate de diéthyle, est un intermédiaire de synthèse important [46]. Une préparation de difluorophosphonates évitant les halogénodifluorométhanés a été très récemment décrite [39]. Notons que ces difluorocarbènes peuvent également être engendrés à partir des acides bromo- ou chlorodifluoroacétiques [50,51].

Le difluoroéthylène et le trifluorobromoéthylène sont également des composés de départ pour les molécules difluorées par des approches organométalliques (métallation, couplage catalysé par le palladium, etc.) (*vide infra*) [52–54].

2.2.3.2 À partir des acides halogénodifluoroacétiques

Les chloro-, bromo- et iododifluoroacétates d'éthyle, ainsi que les difluorophosphonates correspondants sont de puissants réactifs de difluorométhylénation par voie radicalaire, anionique ou électrophile.

– Les radicaux engendrés à partir d'esters d'acides halogénodifluoroacétiques ou halogénodifluorophosphoniques s'additionnent sur les oléfines ou sur des énolates [46,55,56]. Intramoléculaires, ces réactions conduisent à des tétrahydrofuranes [57].

– Le réactif de Reformatsky préparé à partir du bromo difluoroacétate d'éthyle s'additionne sur les aldéhydes et les imines. Cette méthode d'introduction du motif CF_2COOEt a fait l'objet de nombreuses applications en chimie médicinale [58–60]. Réalisée en présence d'un auxiliaire chiral, comme la *N*-méthyl éphédrine, la réaction est énantiosélective [61,62] ou peut être effectuée en phase solide [63]. Des réactions similaires sont réalisables à partir d'un zincique préparé à partir d'une chlorodifluorométhylcétone [64a], ou en utilisant la tétrakis(diméthylamino)éthylène comme agent réducteur [64b].

Le bromodifluoroacétate d'isopropyle peut être directement couplé avec des dérivés organométalliques vinyliques du zirconium avec une catalyse au nickel(0) [65].

La plupart de ces réactions ont été étendues au bromodifluorométhylphosphonate d'éthyle (figure 2.15) [66,67]. Notons que les anions lithiés du difluorométhyl phosphonate de diéthyle, contrairement à ceux du difluoroacétate, sont facilement engendrés par déprotonation du difluorométhylphosphonate d'éthyle. Leur utilisation est précieuse pour la synthèse des difluorophosphonates (*cf.* chapitre 7) [30,68].

– Les esters de l'acide chlorodifluoroacétiques, comme ceux de l'acide monofluoroacétique peuvent acyler des anions : de dérivés organométalliques,

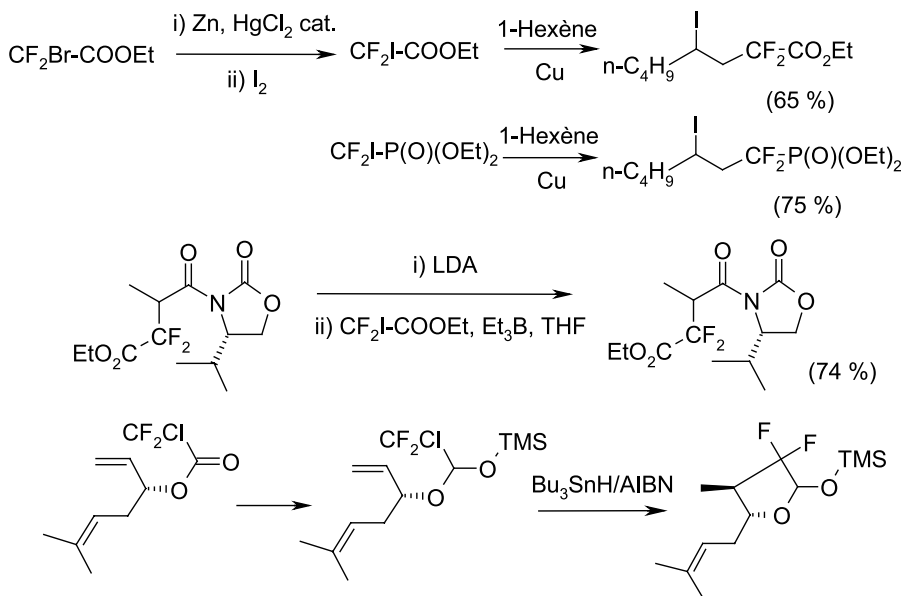


FIG. 2.13 – Additions radicalaires de l'iododifluoroacétate et de l'iododifluorophosphate [55–57].

d'énolates, de sulfones lithiés, etc. conduisant à des cétones chlorodifluorométhylées, des β -cétosulfones, des β -cétoesters, possédant le motif $-\text{CF}_2$ (figure 2.16) [69, 70].

L'acide difluoroacétique et ses dérivés (esters, aldéhyde, etc.) sont d'excellents réactifs pour l'introduction du motif difluorométhyle, cependant ils sont relativement peu utilisés du fait de leur coût élevé. Ils ont une réactivité proche de celle des dérivés de l'acide trifluoroacétique [71, 72].

2.2.3.3 Réactions de β -élimination à partir de composés trifluorométhylés ou bromodifluorométhylés

Comme signalé précédemment (chapitre 1), le développement d'une charge négative sur le carbone en α d'un groupe CF_3 peut s'accompagner de la perte d'un ion fluorure ou d'un ion bromure à partir d'un groupe CF_2Br . Les réactions de β -élimination permettent la préparation efficace de *gem*-difluorooléfines et de composés difluorométhyléniques. Le trifluoroéthanol, les dérivés des acides trifluoroacétique et bromodifluoroacétique, le trifluorométhyl styrène, etc. sont les précurseurs les plus utilisés. Les difluoroénoxysilanes, qui sont des réactifs importants de difluorométhylénation, seront traités dans ce paragraphe, car ils sont généralement préparés à partir de dérivés trifluoro- ou bromodifluoroacétylés.

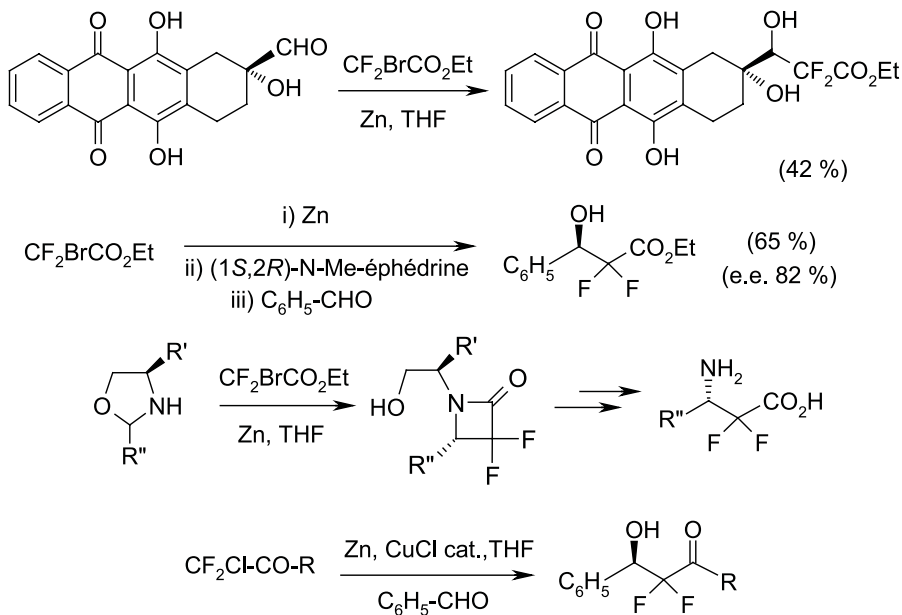
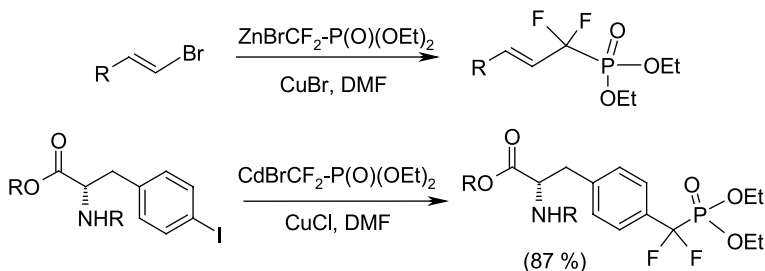
FIG. 2.14 – Réaction de Reformatsky avec $\text{ZnCF}_2\text{COOEt}$ [58–64].

FIG. 2.15 – Réactions de bromodifluorophosphonates d'éthyle [66, 67].

a) À partir du trifluoroéthanol

Le trifluoroéthanol est un composé industriel relativement peu coûteux. La déprotonation et la métallation de ces dérivés permet d'engendrer l'anion difluorovinyle correspondant [73]. Cependant, une stabilisation est nécessaire pour permettre son utilisation synthétique. Elle est apportée soit par un hétéroatome, par exemple la stabilisation intramoléculaire par un hétéroatome de l'énolate lithié (figure 2.17), soit par une transmétallation (B, Cu, etc.) qui conduit à un organométallique plus stable (figure 2.18) [53, 74–76].

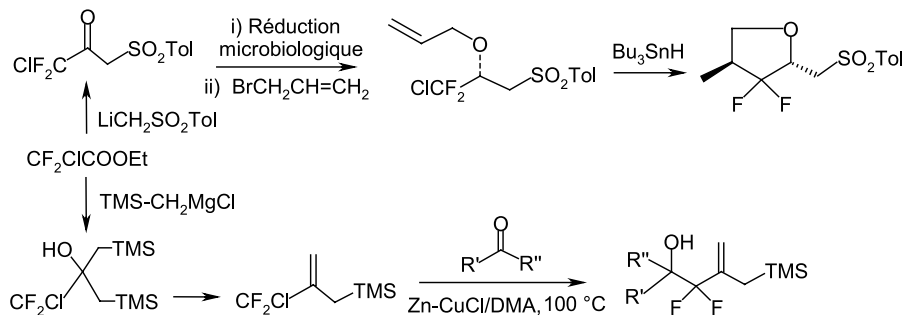


FIG. 2.16 – Additions nucléophiles sur le chlorodifluoroacétate d'éthyle.

La stabilisation de l'énolate lithié par un hétéroatome peut être réalisé en utilisant les carbamates et les méthylméthoxy éther (MEM) du trifluoroéthanol. Comme le montre les exemples de la figure 2.17, ces énolates sont des outils puissants pour la synthèse de composés difluorés [53, 74–76].

– La transmétallation de l'anion lithié engendré à partir du tosylate du trifluoroéthanol est réalisée à basse température, avec un borane ou le cyclopentadiénylzirconium, puis une seconde transmétallation conduit à une seconde espèce organométallique (zinciques ou cuivreux), plus stable ou plus réactive possédant un large éventail de réactivité (figure 2.18) [53, 76].

b) Par addition-élimination à partir de composés trifluorométhylés vinyliques

Un processus d'addition-élimination à partir d'une oléfine trifluorométhylée activée conduit à la formation d'une *gem*-difluorooléfine. L'exemple du trifluorométhylstyrène montre l'intérêt synthétique de la réaction. Les organolithiens conduisent ainsi avec de bons rendements à des difluorostyrènes substitués, éventuellement fonctionnels comme des amines difluorées allyliques (figure 2.19) [77].

c) Les difluoroénoxyxilanes

Les difluoroénoxyxilanes sont de puissants réactifs de difluorométhylénation. Préparés à l'origine à partir de cétones halodifluorohalogénées [78], ils sont maintenant généralement préparés à partir de composés trifluorométhylés, soit en mettant en jeu un réarrangement de Brook à partir d'adduits obtenus à partir de trifluorométhylcétones, de trifluoroacétylsilanes ou d'acylsilane et de réactif de Ruppert (TMSCF_3) [79, 80], soit par la réduction électrochimique ou par le magnésium en présence de TMSCl d'une trifluorométhyl cétone. Cette méthode (Mg , TMSCl) est devenue la méthode de choix de préparation de ces réactifs dans le cas des cétones aromatiques (figure 2.20) [81].

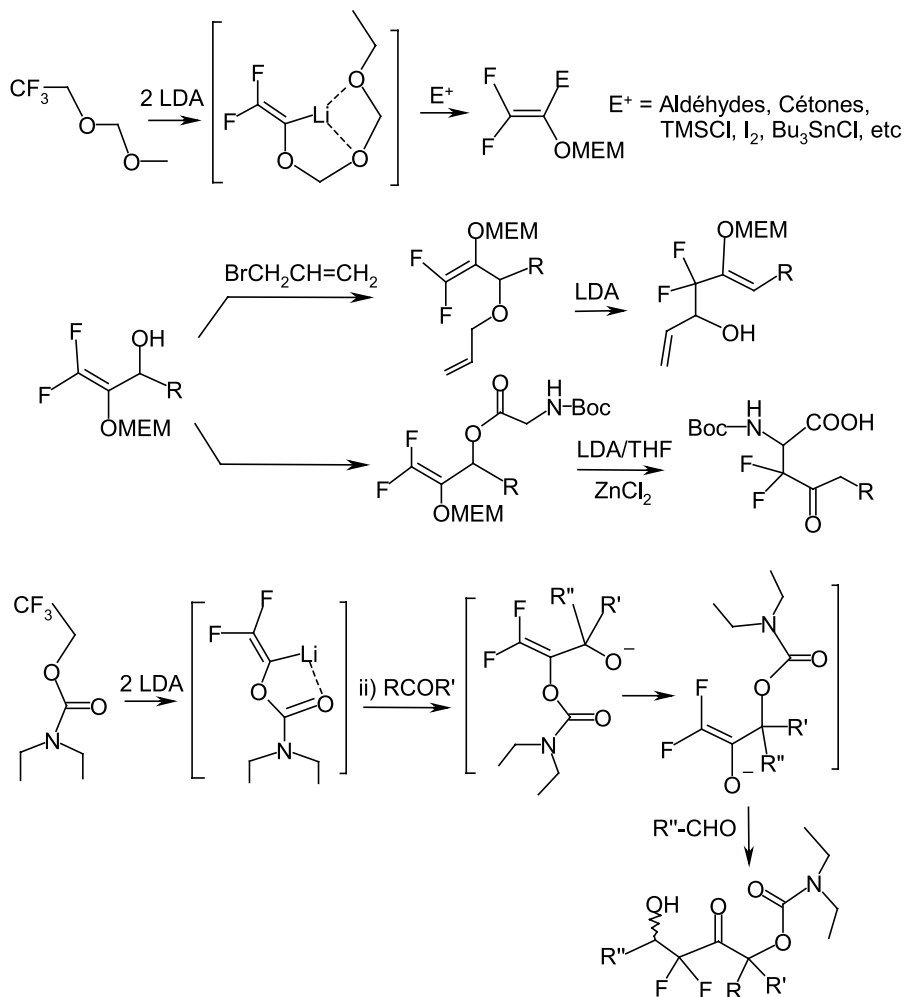


FIG. 2.17 – Enolates difluorovinyls de lithium stabilisés par un hétéroatome [74–76].

Qu'ils soient préparés *in situ* à partir d'acylsilanes ou par réduction de trifluorométhylcétones, les difluoroénoxysilanes réagissent en tant que nucléophiles en présence d'acides de Lewis avec des entités électrophiles (acétates allyliques, aldéhydes, précurseurs d'ion oxonium, etc.) [82]. Les difluoroénoxysilanes se sont révélés particulièrement intéressants pour la synthèse de difluoro-*C*-glycosides et difluoro-*C*-disaccharides [83] ainsi que d'analogues difluorés de terpènes et diterpènes (figure 2.21) [79, 80, 83–85].

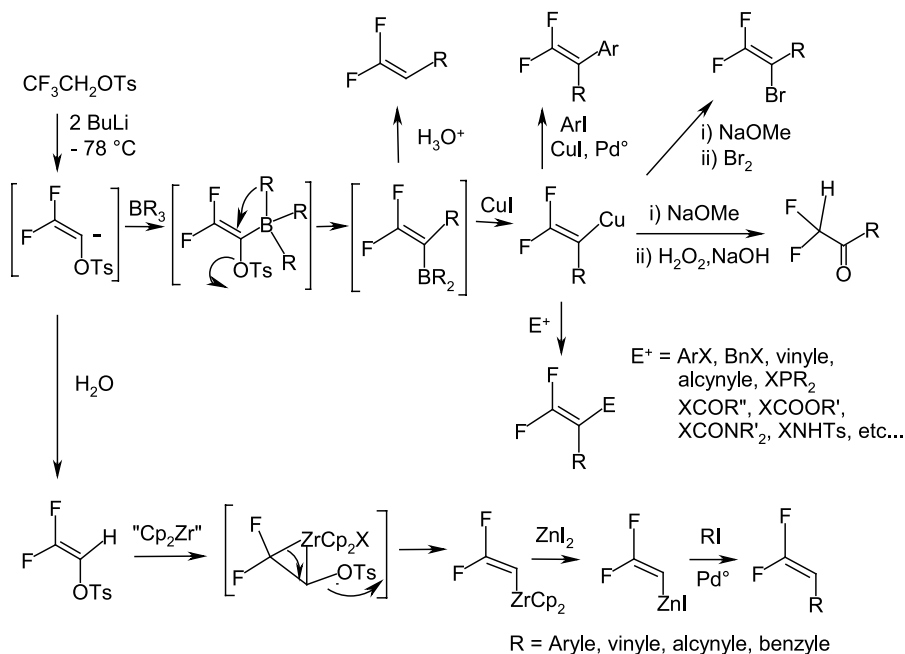


FIG. 2.18 – Synthèse à partir du tosylate de trifluoroéthyle [53].

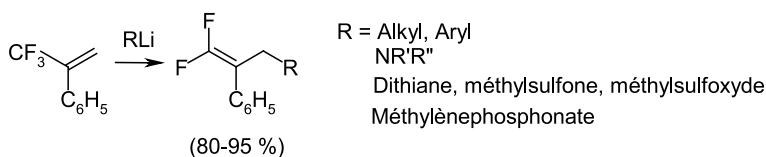


FIG. 2.19 – Préparation de difluorostyrènes fonctionnels [77].

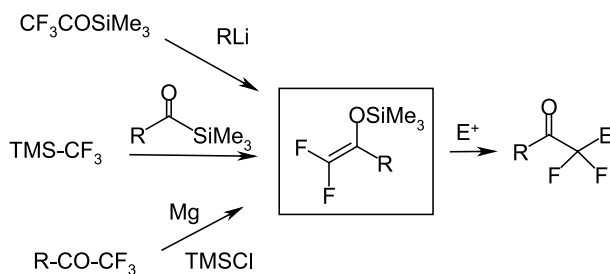


FIG. 2.20 – Préparation de difluoroénoxy silanes à partir de composés trifluorométhylés [79-81].

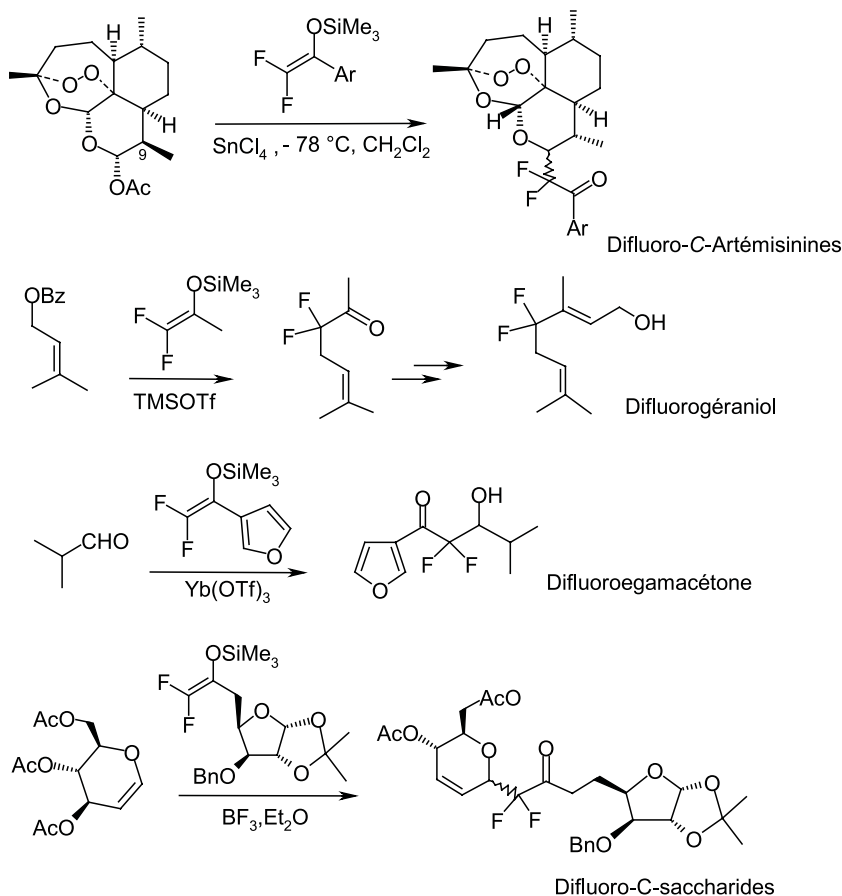


FIG. 2.21 – Synthèses d'analogues fluorés de produits naturels préparés à l'aide de difluoroénoxy silanes [79, 80, 83–85].

L'équivalent difluoré du diène de Danishefsky est un difluoroénoxy silane accessible par défluoruration réductive avec le magnésium (Mg⁰) d'une cétone trifluorométhylée α - β éthylénique. Il peut être un précurseur, par réaction d'hétéro-Diels-Alder, éventuellement asymétrique, d'hétérocycles oxygénés et azotés (figure 2.22) [86].

La réduction avec le magnésium, dans des conditions analogues, d'imines trifluorométhylées conduit à des *N*-silyl difluoroénamines [87]. Ces synthons sont très intéressants pour la préparation de difluoro- γ -amino alcools et d'acides aminés (*cf.* chapitre 4), ils peuvent aussi additionner des radicaux ou réagir avec des ylures de soufre pour conduire à des difluorométhylaziridines (figure 2.23) [88].

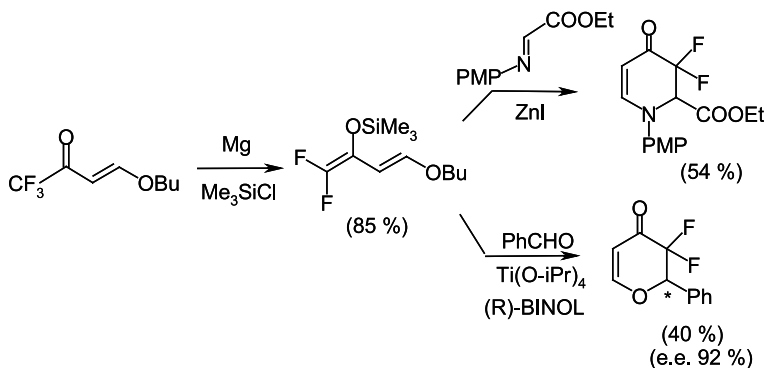
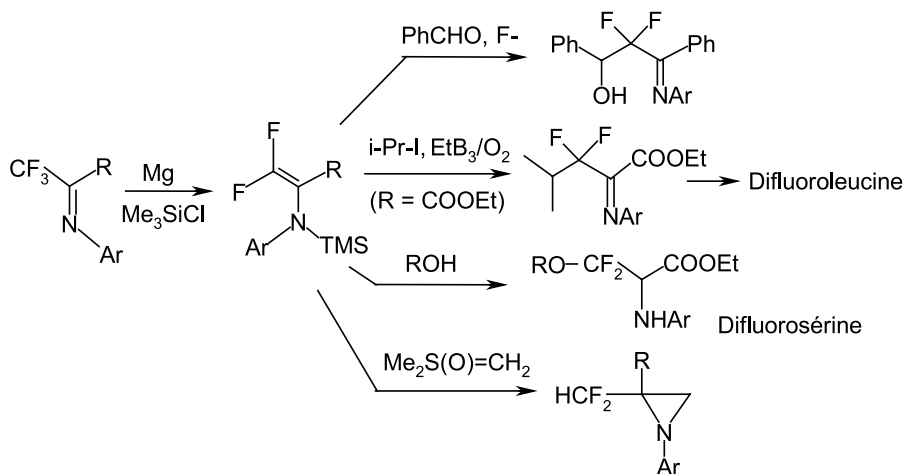


FIG. 2.22 – Diène de Danishefsky difluoré [86].

FIG. 2.23 – Applications synthétiques des *N*-silyl difluoroénamines [87,88].

Les silylacétals de difluorocétène ont un potentiel synthétique important et représentent une alternative au réactif de Reformatsky engendré à partir du bromodifluoroacétate d'éthyle [89]. Ils sont préparés par réduction d'un bromo-, iododifluoroacétate ou trifluoroacétate en présence d'un chlorure de trialkylsilyle. Malgré leurs préparations délicates, ils donnent les réactions classiques des silylacétals de cétènes non fluorés (aldolisation, addition conjuguée, etc.) (figure 2.24) [90].

Lorsque la réaction est catalysée par un acide de Lewis chiral, l'isolement du silylacétal de cétène est nécessaire, mais du fait de l'instabilité du composé, celui-ci est isolé pur avec un très faible rendement. Les réactions de ces

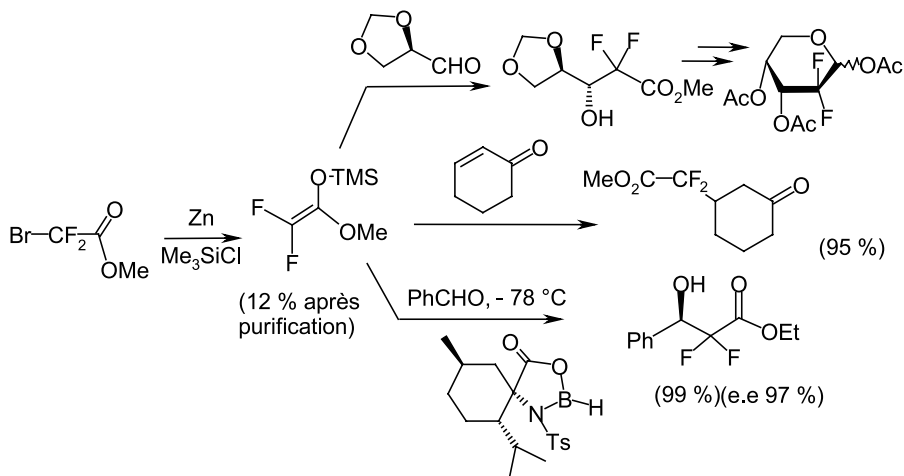


FIG. 2.24 – Préparation et réaction de silylacétal de difluorocétène [89–91].

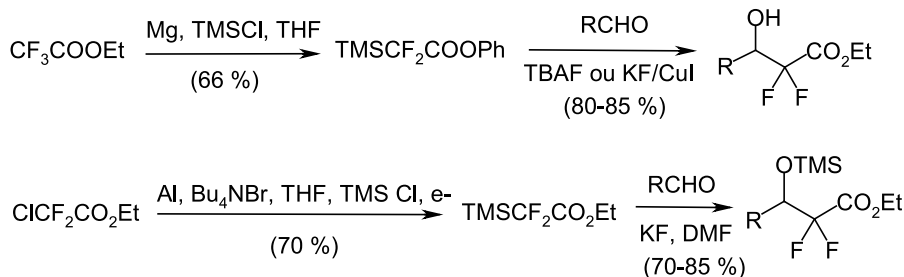


FIG. 2.25 – Préparation et réaction du triméthylsilyldifluoroacétate.

silylacétals de difluorocétène avec des électrophiles conduisent à des adduits avec d'excellents excès énantiomériques (figure 2.24) [91].

L'instabilité des silylacétals de difluorocétène est due à la facile migration du groupe silyle de l'oxygène sur le carbone, qui conduit au triméthylsilyldifluoroacétate [91]. Ce composé est beaucoup plus stable, que le silylacétal de cétène. Il est préparé soit par réduction électrochimique d'un chlorodifluoroacétate en présence de TMSCl [92], soit, comme les difluoroénoxysilanes, à partir du trifluoroacétate d'éthyle par réduction avec le magnésium (figure 2.25) [93,94]. Ce silane réagit avec les électrophiles (aldéhydes, imines, halogénures activés, etc.) en présence d'ion fluorure, mais il est cependant moins réactif que le silylacétal de difluorocétène [82, 92].

2.3 Préparation des composés trifluorométhylés

2.3.1 Fluoration

La conversion de la fonction acide carboxylique en groupe CF_3 avec SF_4 [95] et l'échange d'halogènes à partir d'un dérivé trichloré avec SbF_3 ou HF sont en série aromatique des procédés importants sur le plan industriel [96]. Cependant ils intéressent peu le chimiste au laboratoire, étant donné la toxicité et le danger de réactif tel que SF_4 ou la nécessité d'utilisation d'appareillages spéciaux dans le cas de l'acide fluorhydrique. Les réactions de désulfuration-fluoration oxydative permettent la transformation, au laboratoire, de dithiocarbonates et de xanthates en groupe CF_3 ou O-CF_3 , par traitement, dans des conditions douces, avec un donneur d'ion fluorure (HF , Pyridine ou $\text{TBA}^+\text{H}_2\text{F}_3^-$ en présence d'un agent oxydant (NBS ou dibromhydantoïne (DBH)) (figure 2.26) [97].

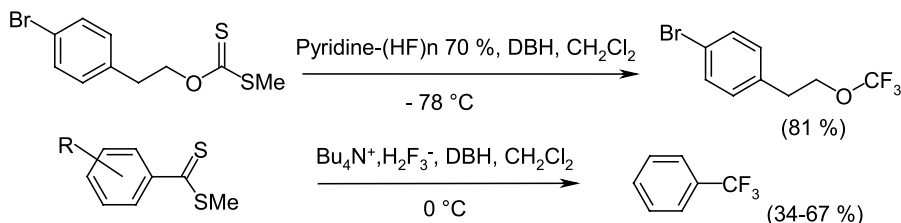
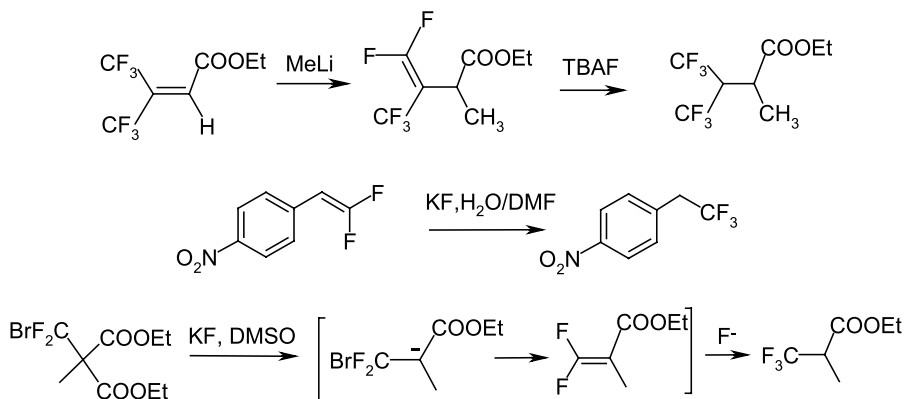


FIG. 2.26 – Introduction du groupe CF_3 par désulfuration-fluoration oxydative [97].

L'addition nucléophile d'un ion fluorure à une difluorooléfine activée est aussi une méthode efficace d'accès aux composés trifluorométhylés (figure 2.27) [98,99].

2.3.2 Trifluorométhylation nucléophile

La trifluorométhylation nucléophile est restée pendant longtemps d'un faible intérêt synthétique en raison de l'efficacité limitée des dérivés organométalliques trifluorométhylés. En effet, en l'absence de stabilisation, l'anion trifluorométhyle est très instable et conduit très rapidement au difluorocarbène (*cf.* chapitre 1). Ce n'est que lorsque la liaison C-Métal est relativement covalente que l'espèce devient plus stable, mais elle n'est alors plus suffisamment réactive vis-à-vis d'un électrophile [100]. Sur le plan synthétique, seuls les dérivés du zinc, et du cuivre en série aromatique et hétérocyclique ont de réelles applications [96,101]. L'arrivée du réactif de Ruppert, le trifluorométhyl triméthylsilane (TMSCF_3), a complètement modifié le paysage et la trifluorométhylation nucléophile de dérivés carbonylés est devenue une méthode très efficace [102,103].

FIG. 2.27 – Conversion d'un groupe CF_2 en groupe CF_3 [98, 99].

2.3.2.1 Trifluorométhylation avec le réactif de Ruppert

L'efficacité de ce réactif est due au fait que la réaction en chaîne n'implique pas le transfert d'un anion CF_3^- libre, mais s'effectue *via* un intermédiaire pentacoordonné du silicium, dans lequel la charge négative portée par le CF_3 est en fait engagée dans une liaison σ labile avec le silicium. La réaction en chaîne est amorcée par un ion fluorure, mais c'est l'alcoolate issu de l'addition du groupe CF_3 qui assure ensuite le transfert de chaîne (figure 2.28). Le produit de la réaction est un produit O-silylé, la désilylation n'a lieu que si la quantité d'ions fluorures utilisée est importante [102, 103]. Le solvant de la réaction est le plus souvent le THF, la source d'ions fluorures étant le fluorure de tétrabutyl-ammonium (TBAF). Cependant la nature du donneur d'ions fluorures et celle du solvant sont importantes pour le succès de la réaction, en particulier avec les substrats peu réactifs comme les esters [104].

Les aldéhydes et les cétones réagissent facilement avec TMSCF_3 , dans les séries les plus diverses (figure 2.29), telles que les séries stéroïdes et carbohydrates [102]. Les esters activés, les lactones, les imides et oxazolidones réagissent également, mais plus difficilement [102, 105]. Les esters non activés ne sont pas réactifs dans les conditions habituelles de la réaction, cependant en présence de fluorure de césium et en milieu rigoureusement anhydre (sans solvant ou dans le pentane), ils conduisent aux trifluorométhylcétones [106]. Cette réaction a été étendue aux α -amino esters [106]. Parmi les dérivés azotés, seules les imines activées et les nitrones réagissent avec le réactif de Ruppert [107]. La réaction peut être facilitée si elle est réalisée en présence d'un agent silylant tel que TMS-imidazole [108]. TMSCF_3 réagit bien avec les thiocyanates et avec les disulfures pour conduire aux composés S-CF_3 [109].

La variante asymétrique de l'addition du réactif de Ruppert a été réalisée en utilisant des fluorures d'ammonium quaternaires dérivés des alcaloïdes du

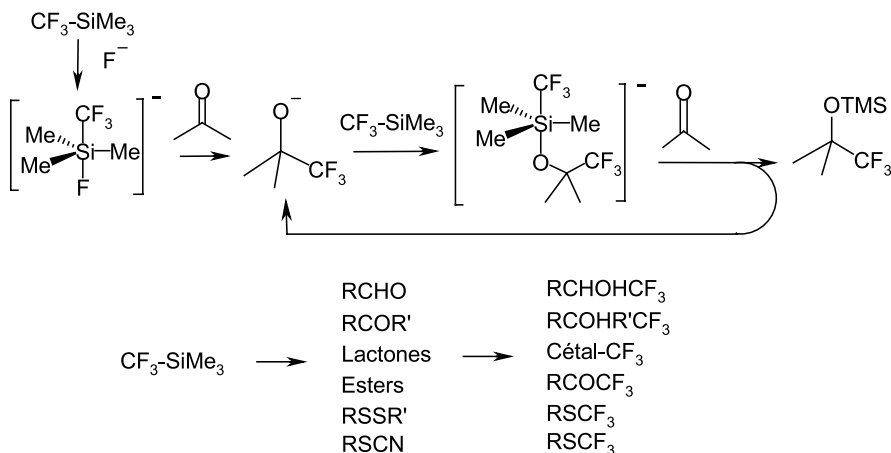


FIG. 2.28 – Trifluorométhylation nucléophile avec le réactif de Ruppert.

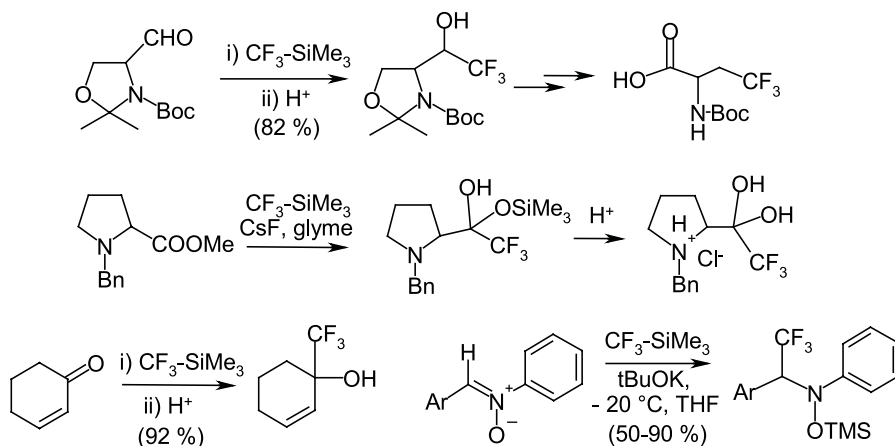


FIG. 2.29 – Exemples de réaction de trifluorométhylation avec le réactif de Ruppert.

Cinchona comme catalyseurs. Les excès énantiomériques sont relativement modestes [110, 111].

D'autres dérivés fluoroalkylés du silicium (TMSCF_2Ar , TMSCF_2Cl , TM-SRf , etc.) ont été préparés comme agent fluoroalkylant, cependant leur réactivité est nettement plus faible que celle de TMSCF_3 , ils n'ont pas encore trouvé d'importantes applications synthétiques [112].

2.3.2.2 Alternatives au réactif de Ruppert

Malgré l'immense progrès représenté par le réactif de Ruppert sur le plan de la trifluorométhylation nucléophile, les recherches restent actives dans ce domaine pour au moins deux raisons. La première est que TMSCF_3 est préparé à partir du bromotrifluorométhane (Halon 1301), ce gaz, utilisé dans divers domaines industriels (extincteurs, fluides caloporteurs. etc.), est maintenant proscrit à cause de son effet néfaste sur la couche d'ozone. La production industrielle du Halon 1301 est donc appelée à décroître fortement, ce qui entraînera de fortes augmentations de prix. La seconde raison est que les tentatives de trifluorométhylation asymétrique avec le réactif de Ruppert se sont révélées relativement décevantes. Deux voies sont explorées : d'une part la recherche de méthode de préparation de TMSCF_3 à partir d'autre précurseur que CF_3Br , par exemple à partir du fluoroforme (CHF_3) [113]. D'autre part la recherche de nouveaux réactifs capables de transférer le groupe CF_3 .

Le fluoroforme est un gaz peu commode d'utilisation au laboratoire. La formation de l'anion et la trifluorométhylation nécessite l'usage de milieu fortement basique [114]. Actuellement la voie, qui apparaît la plus prometteuse, est basée sur les (O,N)acétals silylés du fluoral [115]. Ils sont préparés soit par réaction du fluoroforme avec un formamide en présence d'une base forte, soit beaucoup plus facilement à partir de l'hydrate du fluoral qui est un produit industriel accessible et facile d'emploi. Ces nouveaux réactifs sont capables de transférer un groupe trifluorométhyle sur des cétones et aldéhydes non énolisables avec de bons rendements (figure 2.30) [115].

De nouvelles pistes ont été ouvertes très récemment : la première est l'utilisation de la phényl triflone comme donneur de CF_3 . Mais là encore, la réaction s'effectue en milieu basique et est donc limitée aux aldéhydes et cétones non

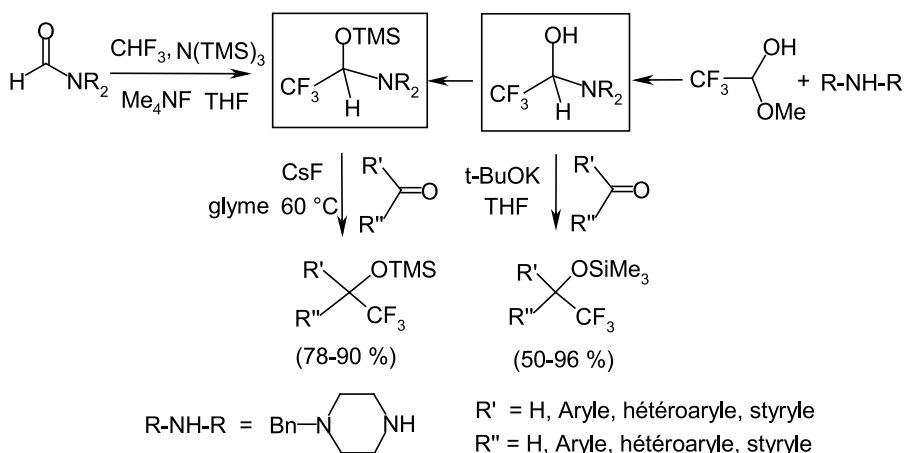


FIG. 2.30 – Trifluorométhylation nucléophile avec les (O,N)acétals du fluoral [115].

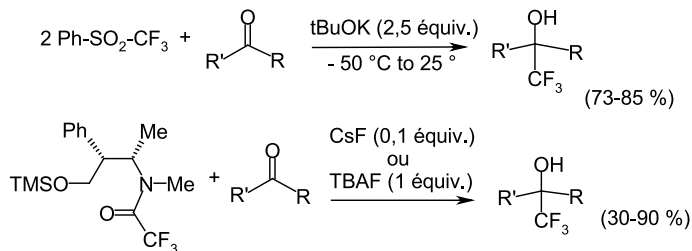


FIG. 2.31 – Nouvelles approches pour la trifluorométhylation [116, 117].

énolisables [116]. La seconde approche semble prometteuse, elle utilise des trifluoroacétamides dérivés de l'éphédrine *O*-silylés, la trifluorométhylation d'aldéhyde et de cétones s'effectue alors avec de bons rendements. La réaction est réalisable avec les composés énolisables, puisque la présence de base n'est pas nécessaire. Remarquons cependant qu'il n'y a pas de transfert de chiralité, bien que le donneur de CF_3 soit chiral (figure 2.31) [117].

2.3.2.3 Trifluorométhylation aromatique

La trifluorométhylation nucléophile aromatique ou vinylique fait souvent appel à une catalyse par des sels cuivreux, en présence d'un excès d'ions fluorures [96]. Les réactions ont généralement lieu dans le DMF à haute température (100–120 °C) en présence d'un excès d'ions fluorures, pour permettre la formation d'un difluorocarbène intermédiaire à partir d'un précurseur : ClF_2COOMe , $\text{FO}_2\text{SF}_2\text{COOMe}$, CF_3COONa , TMSCF_3 , etc. (cependant avec ces deux derniers réactifs, la formation du difluorocarbène n'est pas démontrée). Le difluorocarbène additionne un ion fluorure et forme avec le sel cuivreux un dérivé organocuivreux. Ce dernier réagit avec l'halogénure aromatique, vinylique ou allylique pour donner le composé trifluorométhylé désiré. Le difluorocarbène intermédiaire est responsable de la présence de produits secondaires de pentafluoroéthylation, ce qui est fréquemment observé lorsque l'halogénure aromatique n'est pas très réactif (figure 2.32) [96, 101a].

La substitution aromatique d'un groupe nitro par le réactif de Ruppert est possible lorsque le noyau aromatique possède un second groupe attracteur d'électron [101b].

2.3.3 Trifluorométhylation électrophile

La trifluorométhylation électrophile reste encore marginale sur le plan des applications synthétiques. L'efficacité limitée et le coût des réactifs capables de transférer un cation CF_3^+ constituent des obstacles importants au développement de cette approche. Cependant des réactifs, de type $\text{S}^+\text{-CF}_3$, peuvent

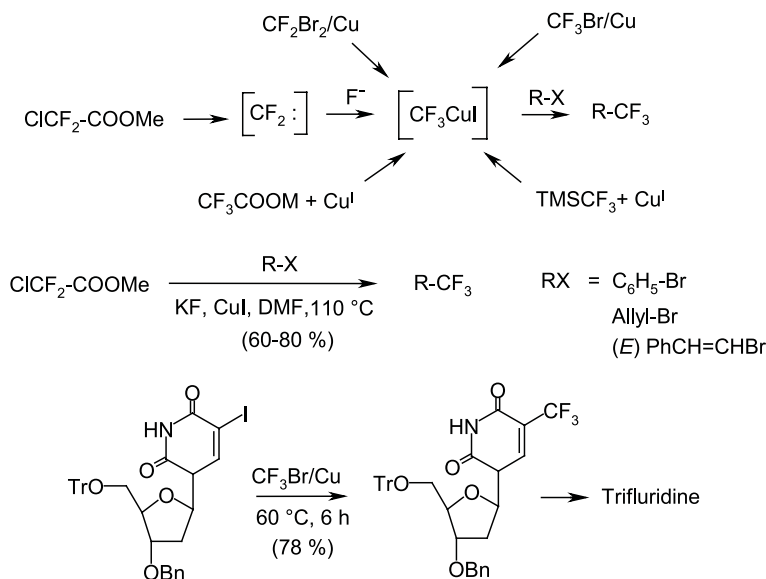


FIG. 2.32 – Trifluorométhylation catalysée par les sels cuivreux [96].

réagir avec les énolates activés d'une manière efficace lorsque la réaction est catalysée par un acide de Lewis [118]. Une observation récente et prometteuse montre que lorsque la réaction est effectuée sous irradiation UV, les rendements sont considérablement augmentés, ce qui permet d'envisager des utilisations synthétiques, comme le montre la préparation récente de 7- CF_3 stéroïdes (figure 2.33) [119].

2.3.4 Trifluorométhylation radicalaire

La trifluorométhylation radicalaire a été longtemps beaucoup plus utilisée en série aromatique qu'en série aliphatique, cependant cette situation a évolué récemment [96]. Nous verrons dans les chapitres suivants quelques exemples de trifluorométhylation radicalaire de substrats d'intérêt biologiques avec l'iodure de trifluorométhyle sous irradiation UV (bases nucléiques, hétérocycles, amino acides, etc.). Les rendements et la sélectivité des réactions sont souvent faibles. Depuis, il a été montré que ces réactions pouvaient être initiées plus efficacement par le dithionite de sodium ou le triéthylborane. Ainsi l'addition de CF_3I sur des énolates chiraux, initiée par le triéthylborane, est une réaction efficace, cependant les excès diastéréomériques sont modérés (figure 2.34) [120]. D'autres sources de radicaux $\text{CF}_3^\bullet$, beaucoup moins coûteuses que CF_3I , ont vu le jour. Ce sont l'oxydation anodique du trifluoroacétate de sodium [121], la décomposition est initiée par un hydroperoxyde ou un catalyseur au ruthénium du chlorure de l'acide trifluorométhane

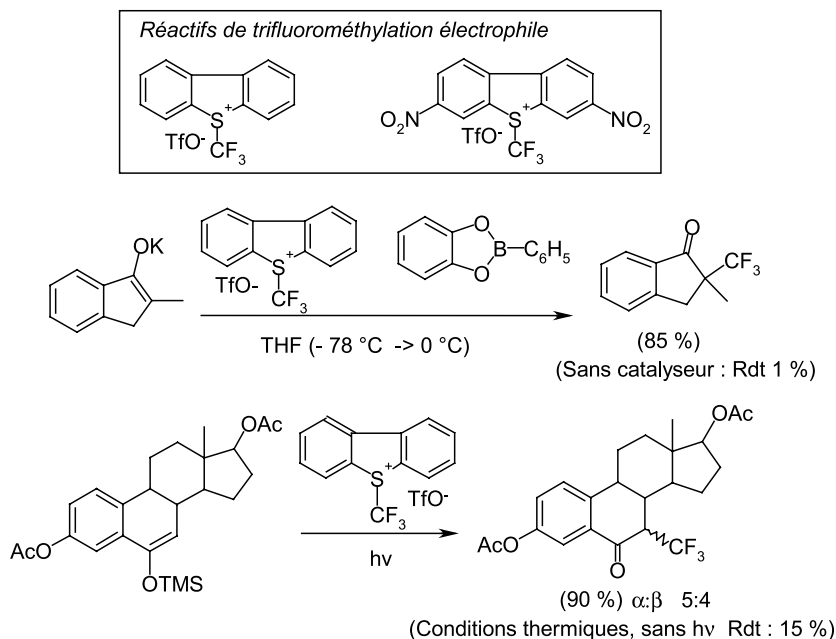


FIG. 2.33 – Trifluorométhylation électrophile [118,119].

sulfonique [122], le bromure de trifluorométhyle (CF_3Br) en utilisant le dithionite comme initiateur [123, 124].

Le transfert du groupe trifluorométhyle d'un xanthate R-O-(C=S)-S-CF_3 est une méthode récente et puissante de trifluorométhylation d'oléfines. Un aspect important est que le produit formé est un nouveau xanthate apte à subir une nouvelle réaction radicalaire, ce qui permet des réactions en cascade, comme le montre l'exemple représenté sur la figure 2.35. Les xanthates R-O-(C=S)-S-CF_3 sont facilement préparés à partir de l'anhydride trifluoroacétique et du xanthate de sodium [126].

2.3.5 Formation de liaisons carbone-carbone à partir de composés trifluorométhylés

Les synthons ou les molécules trifluorométhylés peuvent être préparés à partir de composés trifluorométhylés commerciaux ou facilement accessibles. Nous passerons en revue les synthons les plus utilisés en commençant par les dérivés de l'acide trifluoroacétique, puis du fluoral qui occupent une position dominante.

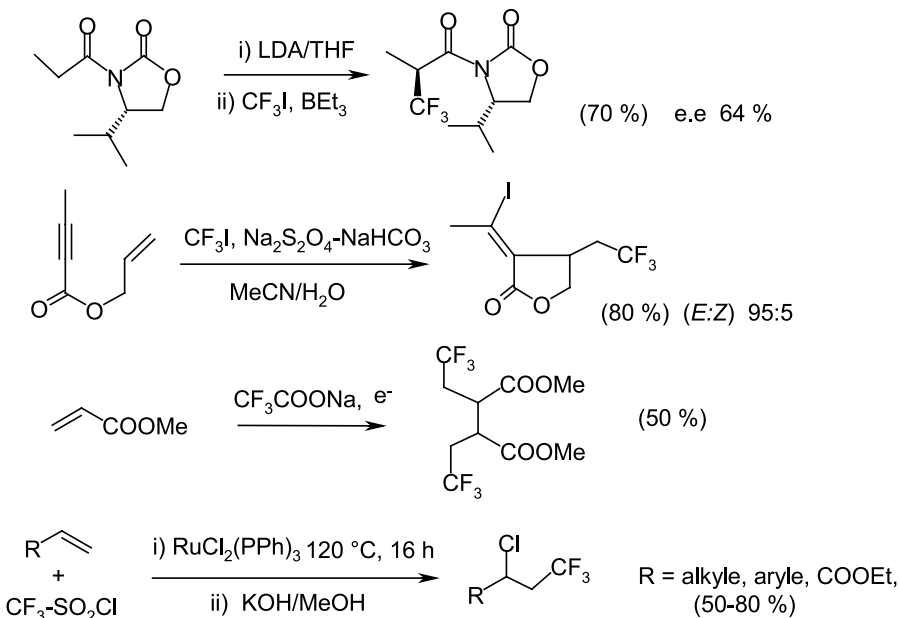


FIG. 2.34 – Exemples de trifluorométhylation radicalaire [120–122, 125].

2.3.5.1 À partir de dérivés de l'acide trifluoroacétique

L'acide trifluoroacétique est avec ses dérivés (esters, anhydride, fluoral, trifluoroéthanol, etc.) la filière majeure de l'industrie du fluor organique. Les dérivés de l'acide trifluoroacétique se sont imposés comme la principale source de produits de départ pour la synthèse de composés trifluorométhylés, ils sont relativement peu coûteux et, à la différence des halons, ne posent pas de problèmes majeurs sur le plan de l'environnement.

a) Anhydride trifluoroacétique

L'anhydride trifluoroacétique (TFAA) est très réactif (le chlorure d'acide est un gaz peu utilisé) capable d'acyler les noyaux aromatiques, dans des réactions de Friedel-Crafts, en trifluorométhylcétone aromatiques. Les doubles liaisons riches en électrons (éthers d'énol, etc.) sont aussi acylées conduisant à des trifluorométhylcétone β -substituées, précurseurs de nombreux hétérocycles dans des réactions d'hétérocyclisations et de cycloadditions [128–130]. La trifluoroacétylation d'amino acides conduit par une réaction de Dakin-West aux α -amido trifluorométhylcétone, qui sont des éléments-clés d'inhibiteurs de protéases (figure 2.36) [131].

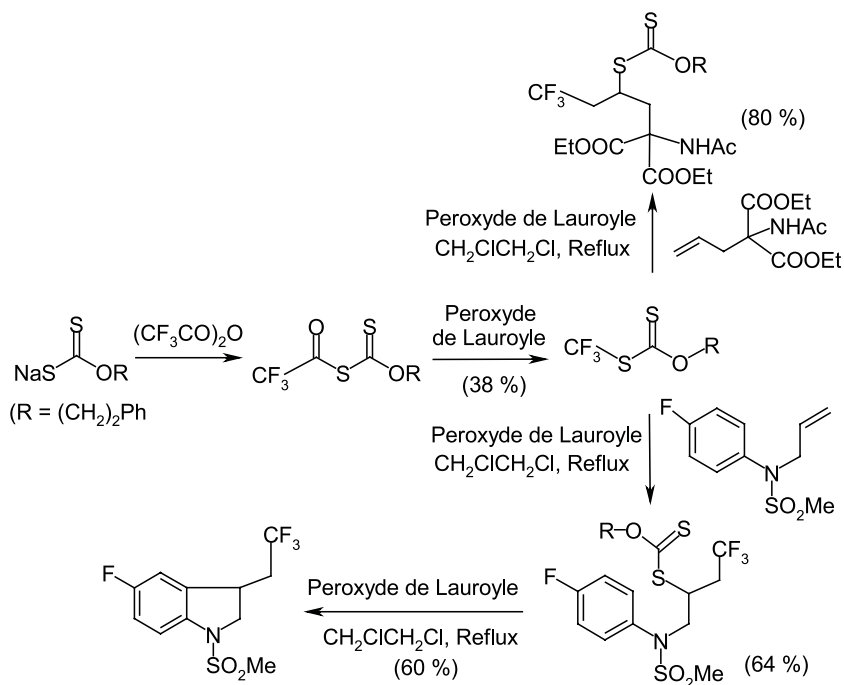


FIG. 2.35 – Trifluorométhylation avec le xanthate de trifluorométhyle [126].

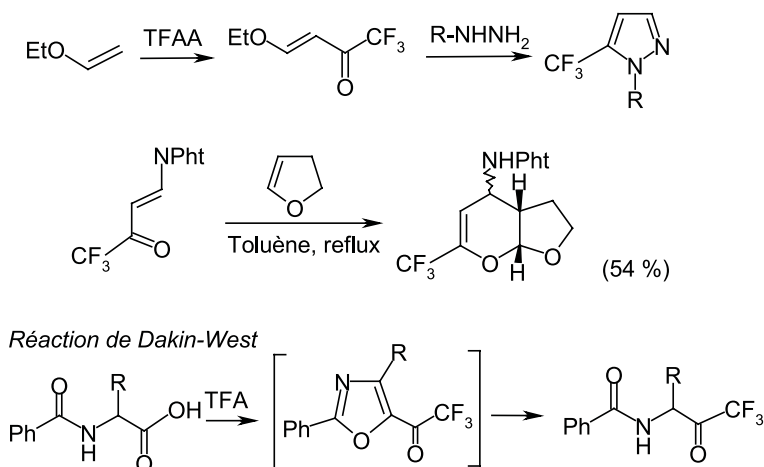


FIG. 2.36 – Trifluorométhylation avec l'anhydride trifluoroacétique.

b) Le trifluoroacétate d'éthyle

C'est un produit de départ très important pour la synthèse de nombreux composés trifluorométhylés. En tant que réactif acylant, il permet la synthèse de trifluorométhylcétones et de composés β -cétoniques. Avec les organolithiens et magnésiens, la réaction s'arrête aux cétones, la deuxième addition de l'organométallique n'a pas lieu, du fait de la stabilité de l'intermédiaire tétraédrique oxyanionique formé [132]. Condensé avec des carbanions fonctionnels comme les énolates d'esters [133], les anions glycines [134] ou les anions en α de sulfones et de sulfoxydes [135] les trifluoroacétates conduisent respectivement à des β -dicétones, des β -cétocesters, des β -cétaminoacides, des β -cétosulfones et sulfoxydes trifluorométhylés (figure 2.37).

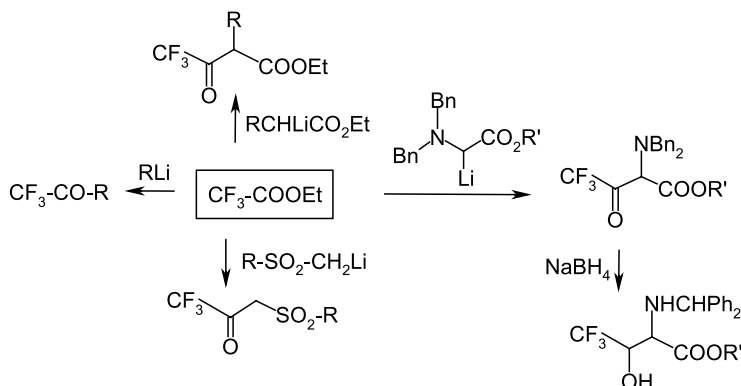


FIG. 2.37 – Réactions d'acylation avec le trifluoroacétate d'éthyle.

Le carbonyle des trifluoroacétates est suffisamment réactif pour réagir avec les phosphoranes, et conduire, en absence de sels de lithium, à des éthers d'énol trifluorométhylés, les trifluorothioacétates et trifluoroacétamides conduisent de la même manière respectivement à des énamines et à des sulfures vinyliques trifluorométhylés (figure 2.38) [136, 137].

Les composés obtenus dans ces réactions, en particulier les éthers d'énol trifluorométhylés, sont des synthons intéressants donnant accès à de nombreux autres composés (figure 2.39). Ainsi, l'époxydation, éventuellement asymétrique, conduit à des époxy éthers stables, précurseurs de trifluorométhylcétones α -substituées, et qui peuvent être réduites stéréosélectivement pour conduire aux aminoalcools correspondants [138–141].

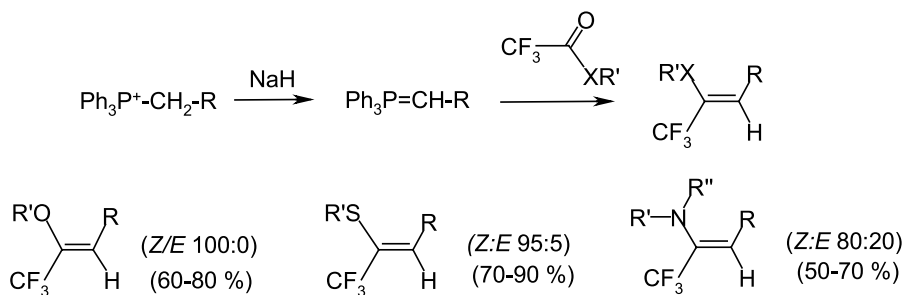


FIG. 2.38 – Préparation et réactivité des éthers d'énols trifluorométhylés [136, 137].

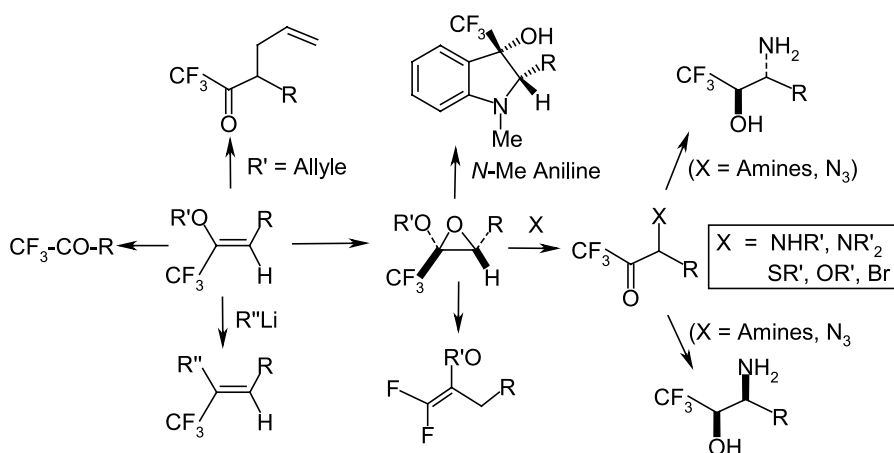


FIG. 2.39 – Réactivité des éthers d'énols trifluorométhylés [138–141].

c) Les halogénures de trifluoroacétamidoyle

Les halogénures de trifluoroacétamidoyle, ne sont pas des composés commerciaux, mais ils sont facilement accessibles à partir de l'acide trifluoroacétique. Ils possèdent un grand potentiel synthétique, grâce à leur très large éventail de réactivité dans des processus électrophiles, nucléophiles et radicalaires (figure 2.40), permettant la synthèse d'amines, d'amino alcools, d'acides aminés, d'hétérocycles α -trifluorométhylés comme le montre la figure 2.41 [142].

2.3.5.2 À partir du fluoral

Le fluoral (trifluoroacétaldéhyde) est un gaz instable [144], qui doit être préparé avant son utilisation par déshydratation de son hydrate commercial. Malgré cette limitation, on peut citer parmi des applications récentes des

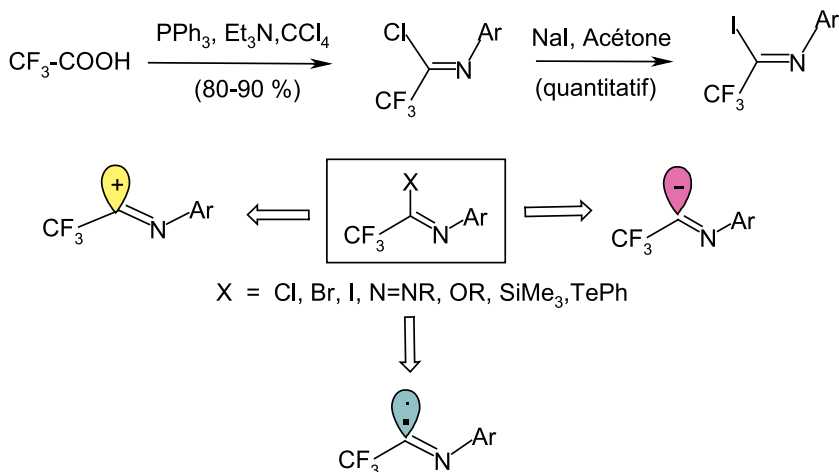


FIG. 2.40 – Halogénures de trifluoroacétamidoyle [142].

carbonylène-réactions et des réactions d'hétéro-Diels-Alder [145]. L'utilisation d'acides de Lewis chiraux comme catalyseurs permet des versions asymétriques de carbonylène-réactions [146] de réactions de type Friedel-Crafts et de Mukayama [147] (figure 2.42).

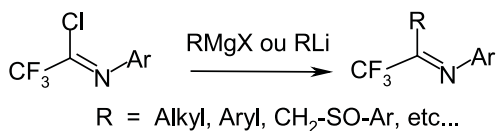
L'hydrate et les hémicétals du fluoral sont des produits industriels, liquides et stables, facilement manipulables. Dans de nombreuses réactions ils peuvent réagir comme le fluoral lui-même. Ainsi ils réagissent en présence d'acide de Lewis, avec des nucléophiles dans des réactions de Friedel-Crafts [148], avec les dérivés organométalliques de l'indium et du zinc [149, 150], avec des imines [151] et des éthers d'énol silylés [152].

Des dérivés d'hémicétals chiraux du fluoral ont été préparés par addition d'alcool au fluoral en présence de (*R*)-BINOL-Ti(O-*i*Pr)₂ ou par résolution par HPLC du produit racémique. Le déplacement du sulfonate du dérivé tosylé par un alkyl aluminat de lithium conduit à l'éther trifluorométhylé avec inversion de configuration et avec un excellent transfert de chiralité (figure 2.43) [153].

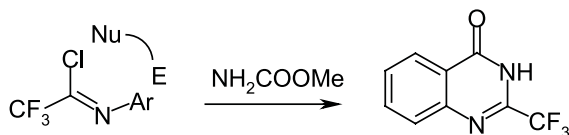
Les *N*, *O*-acétals et les imines du fluoral sont préparés à partir de l'hydrate ou d'un hémicétal. Ils font l'objet de nombreux travaux, car se sont des précurseurs d'amines, d'amino alcools, amino acides et hétérocycles trifluorométhylés, etc. [159d]. Les imines du fluoral réagissent dans les ène-réactions [154], les réactions de cycloaddition [2+1] [155], [2+2] [156], [4+2] [157] conduisent respectivement à des aziridines, des β-lactames précurseurs d'unités peptidomimétiques, et à des hétérocycles trifluorométhylés [155–157]. Ces réactions ne nécessitent pas toujours la préparation de l'imine, elles sont possibles à partir des *N*, *O*-acétals.

Les dérivés azotés du fluoral réagissent avec les nucléophiles. Ainsi les composés organométalliques réagissent sur les imines, les aminaux et hémiaminaux

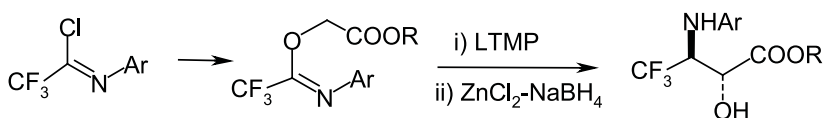
Réactions avec les nucléophiles carbonés



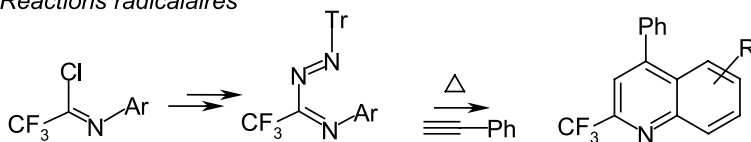
Réaction avec des réactifs ambidents : Synthèse d'hétérocycles



Réarrangement de Wittig



Réactions radicalaires



Réactions avec des équivalents

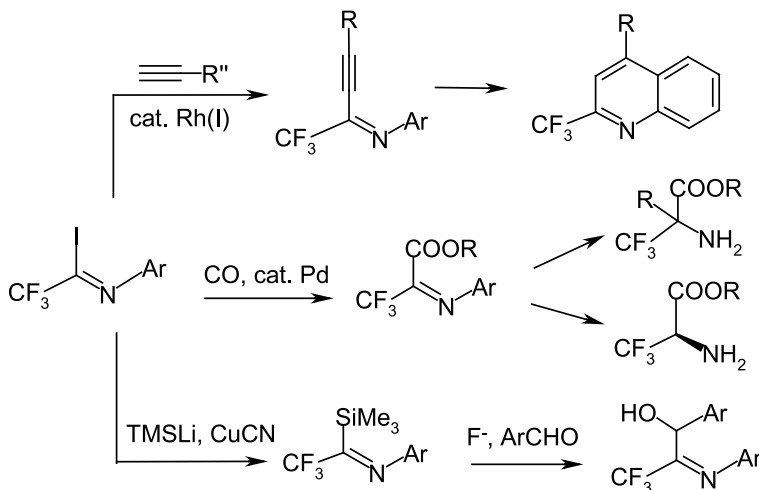


FIG. 2.41 – Exemples de réactivité d'halogénures de trifluoroacétamidoyle [142, 143].

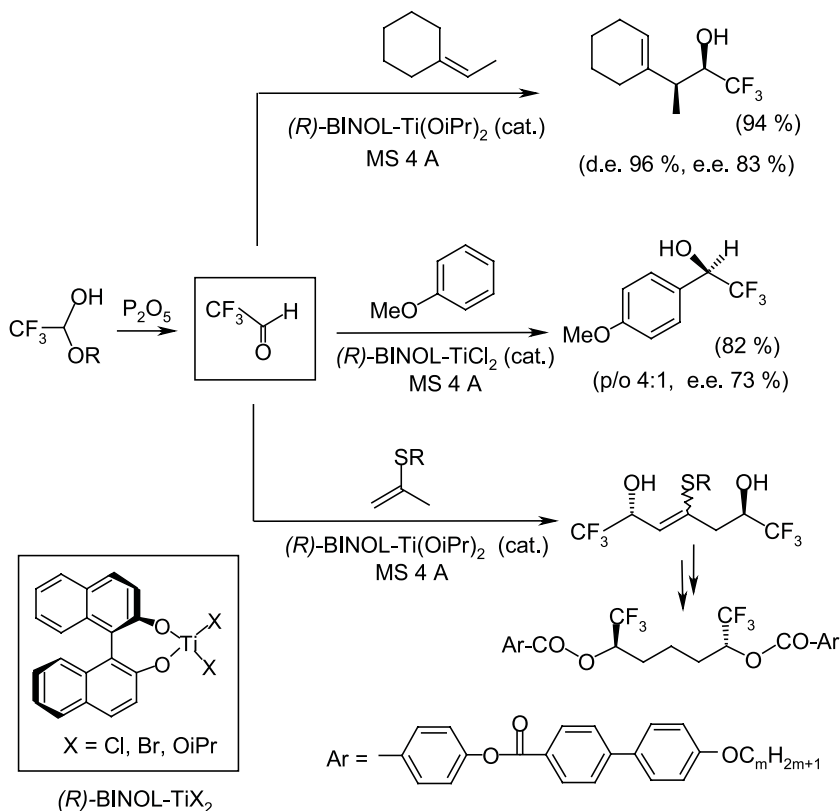


FIG. 2.42 – Réactions du fluoral catalysées par des acides de Lewis chiraux [142,143].

du fluoral : magnésiens sur les oxazolidines [158], zinciques allyliques sur les hémiaminals [159a], organométalliques vinyliques et propargyliques vinyliques sur les imines [159b]. Les silanes tels que TMS-CN, dans la réaction de type Strecker [160], et l'allyl silane [161] réagissent également avec les oxazolidines. Des réactions d'aldolisation [162, 163] et des réactions de cycloaddition¹⁶⁴ sont également possibles. La présence d'une copule chirale sur l'azote permet des synthèses chirales avec d'excellents excès énantiomériques (figure 2.44) [158–160, 165].

Une approche originale d'introduction du motif trifluoroéthylamine par voie radicalaire a été décrite à partir du xanthate de l'hémiaminal du fluoral. Cette méthode puissante permet, comme dans le cas du xanthate de trifluorométhyle, des réactions cascades conduisant à des composés fonctionnels assez élaborés (figure 2.45) [166].

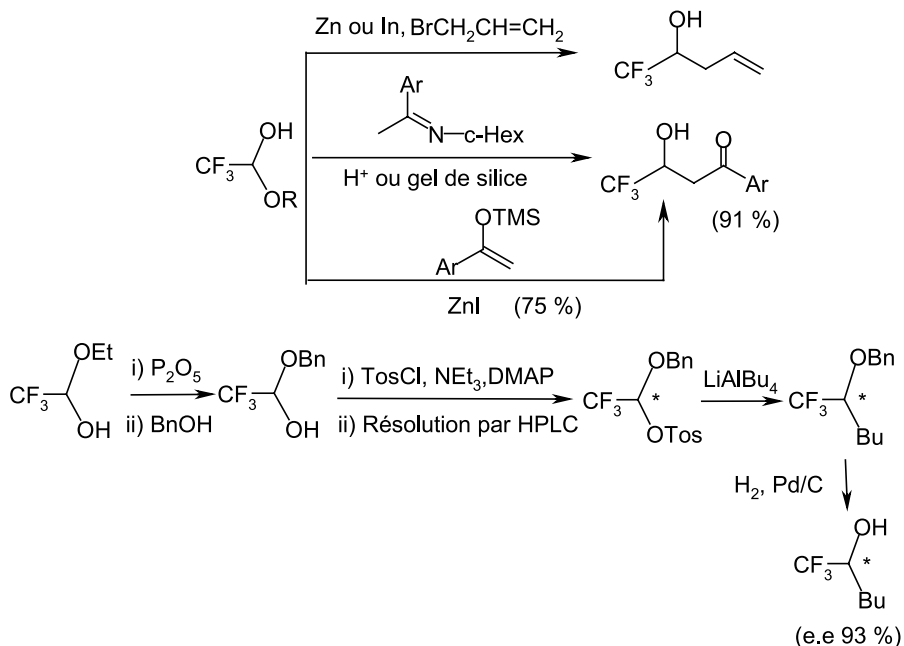


FIG. 2.43 – Exemples de réaction d'hémicétals du fluoral.

2.3.5.3 Autres matières premières trifluorométhylées

Pour terminer ce tour d'horizon, qui n'est pas exhaustif, nous citerons d'autres produits de départ trifluorométhylés intéressants, disponibles commercialement, bien que moins courants, et souvent relativement plus coûteux.

a) Trifluoroacétylacétate d'éthyle

Ce composé commercial résulte d'une condensation de Claisen entre le trifluoroacétate d'éthyle et l'acétate d'éthyle. Il est produit et utilisé industriellement pour des réactions d'hétérocyclisation conduisant à de nombreux hétérocycles trifluorométhylés utilisés en agrochimie ou en pharmacie [133]. C'est également un précurseur de trifluorométhylcétones par la réaction de Carroll [167] ou de l'analogue fluoré de l'ester de Hagemann [168], un synthon intéressant pour l'édification de systèmes bicycliques (figure 2.46) [169].

b) Le trifluoropyruvate d'éthyle

Le trifluoropyruvate d'éthyle est un composé commercial, préparé industriellement à partir de l'époxyde de l'hexafluoropropène. La grande électrophilie du carbonyle le rend réactif dans des réactions avec de nombreux

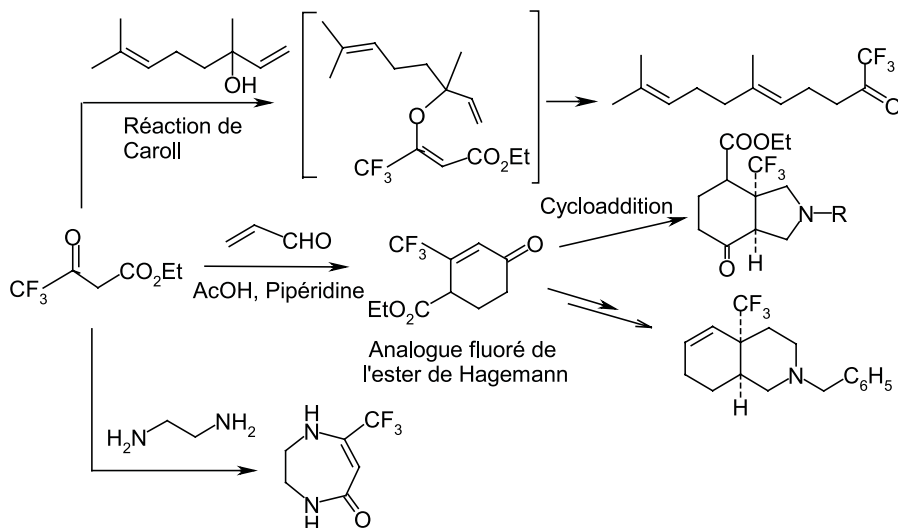


FIG. 2.46 – Synthèses à partir du trifluoroacétoacétate d'éthyle [133, 167, 169].

nucléophiles : carbonyl-ène réactions [170a], ces réactions peuvent être asymétriques lorsqu'elles sont catalysées avec des complexes chiraux du palladium [170], réactions de Friedel-Crafts conduisant aux acides trifluorométhyl mandéliques ou indole acétique, éventuellement chiraux [171], réactions d'aldolisation conduisant à des buténolides [172]. Mais c'est essentiellement la réactivité de ces imines et sulfinimines qui a été développée, elle permet la synthèse des amino acides α -trifluorométhylés (*cf.* chapitre 5).

c) Trifluoroacétone et bromotrifluoroacétone

La trifluoroacétone est un composé gazeux ($\text{Eb } 4^\circ\text{C}$) qui, outre son usage comme précurseur d'un dioxirane, le trifluorométhylméthyl dioxirane (TFMDO), qui est un oxydant très efficace dans les réactions d'époxydation [173], est utilisé pour accéder à des composés éthyléniques trifluorométhylés *via* la réaction de Wittig ou Wittig-Horner [174] ou *via* des condensations aldoliques pour la synthèse d'analogues fluorés du rétinol (*cf.* chapitre 4) [175].

La bromotrifluoroacétone est utilisée pour accéder à des cétones α -substituées trifluorométhylées, telles que les α -thioalkyl cétones, qui ont été l'objet de nombreuses études en raison de leurs propriétés d'inhibiteurs d'estérases (*cf.* chapitre 7). C'est, d'autre part, un précurseur du trifluorométhyl oxirane [176] ; la réduction du carbonyle par un borane chiral (DIP-Cl) conduit à ce composé avec une excellente pureté énantiomérique [177], supérieure à celle du composé (*S*) préparé industriellement par époxydation microbiologique du trifluoropropène (e.e = 75 %). Les réactions d'ouverture du cycle oxirane de

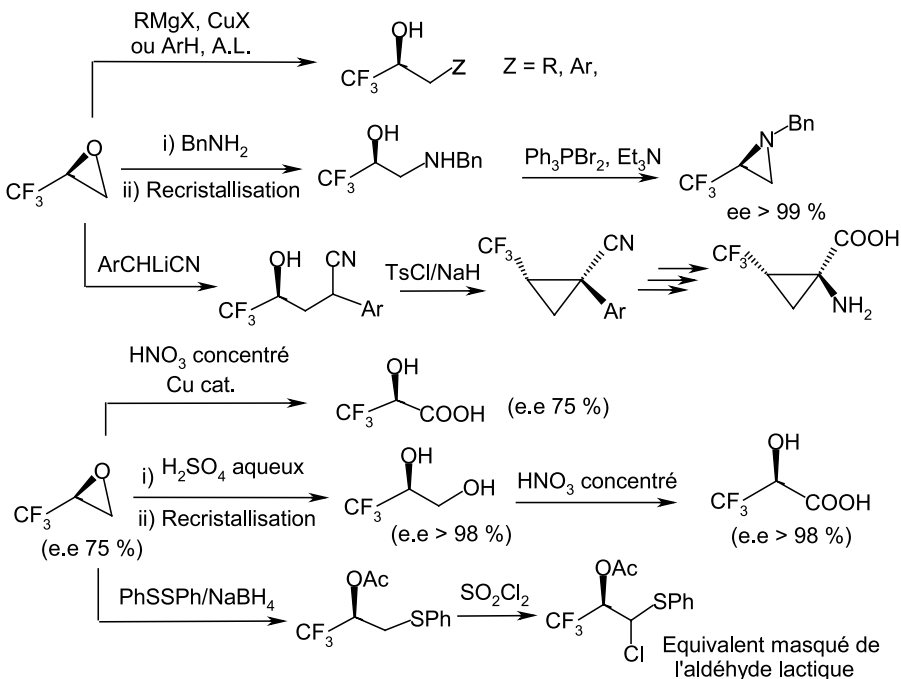


FIG. 2.47 – Applications synthétiques du trifluorométhoxyrane [176].

ce composé avec les nucléophiles (O, S, N, C) ont lieu exclusivement sur le carbone terminal, du fait de l'effet du groupe CF_3 , et conduisent régiosélectivement à des alcools trifluorométhylés β -substitués [176,177]. La substitution de l'hydroxyle en α du CF_3 est difficile, cependant le passage aux aziridines est possible. Comme le trifluoropyruvate d'éthyle, c'est un précurseur des acide et aldéhyde trifluorolactiques (figure 2.47) [176]. Le trifluorométhoxyrane et l'aziridine correspondantes peuvent être sélectivement déprotonés et réagir avec des électrophiles [176b].

Un intéressant hétérodiène est obtenu par le traitement de l'oxime de la bromotrifluoroacétone avec une base. Il permet le greffage du motif 2-aminotrifluoropropane en mettant en jeu des réactions d'hétéro-Diels-Alder avec des oléfines riches en électrons (figure 2.48) [178].

d) Halogénofluoroéthanes

Les halogénofluoroéthanes peuvent être utilisés pour introduire une double liaison porteuse du motif *gem*-chlorotrifluorométhyle. Cependant les applications sont restées relativement limitées. Les problèmes d'environnement ne favoriseront pas dans l'avenir les applications de ces composés.

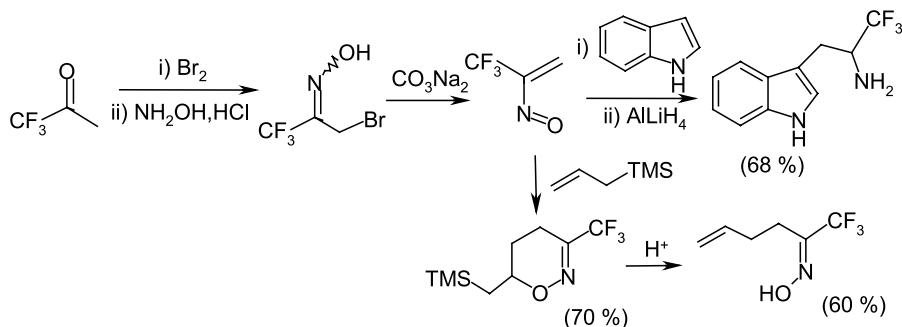


FIG. 2.48 – Cycloadditions du trifluoro-2-nitrosopropène [178].

Le dérivé zincique du trifluorotrichloroéthane (Freon 113), CF_3CCl_3 , est stable et réagit avec les aldéhydes pour conduire à des alcools dichlorés [179], les composés vinyliques obtenus par déshydrohalogénéation sont particulièrement intéressants dans le domaine des pyrèthrynoïdes [180]. CF_3CCl_3 et CF_3CBr_3 s'additionnent par voie radicalaire sur les oléfines et les éthers d'énols [181]. D'autres composés tel que l'halothane, CF_3CHClBr ou $\text{CF}_3\text{CClBr}_2$ ont un comportement et une utilisation similaire [182]. Les aminals du fluoral peuvent être préparés à partir du trifluorodichloroéthane (figure 2.49) [183].

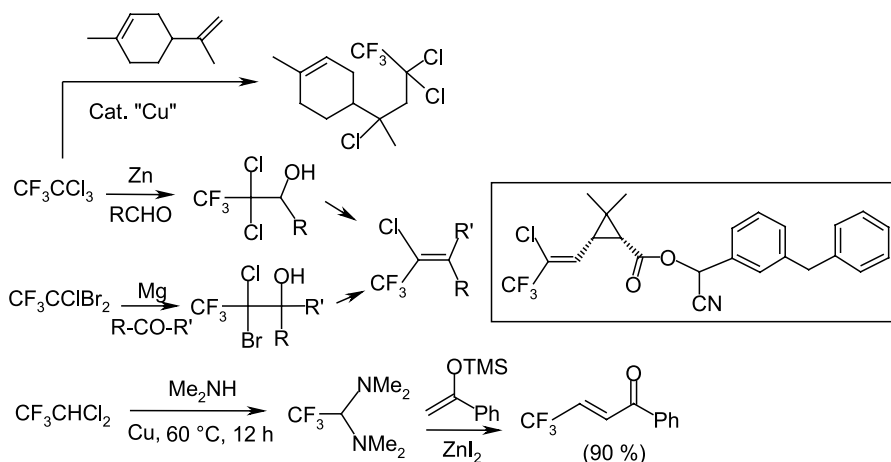


FIG. 2.49 – Synthèses avec les halogénofluoroéthane [179–183].

e) 2-Bromotrifluoropropène

Ce bromure vinylique permet des réactions de couplage organométallique *via* son dérivé zincique [184], et des réactions catalysées par le palladium avec des acides boroniques [185], des acétyléniques, des bromures aromatiques et vinyliques [186], et des chlorures d'acides [187]. Le trifluorobromopropène est également un précurseur intéressant de l'anion de trifluorométhyl acétylène (figure 2.50) [188, 189].

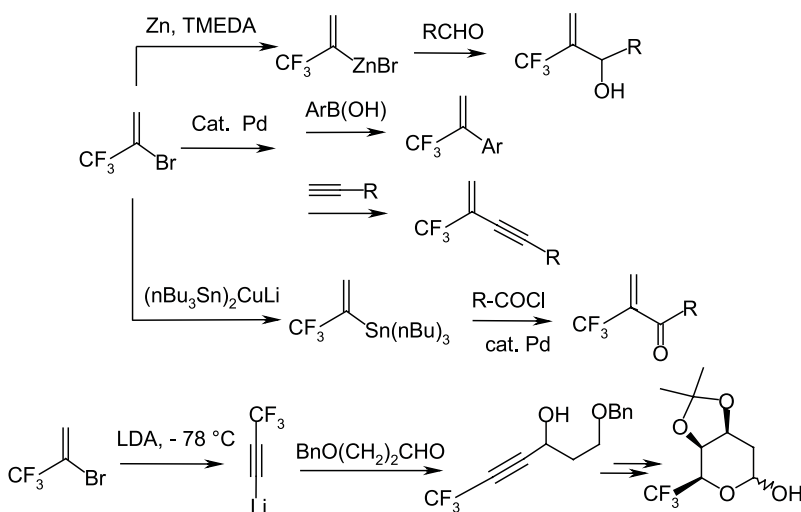


FIG. 2.50 – Applications synthétiques du 2-bromo trifluoropropène [184–190].

f) *Trans*-trifluorocrotonate d'éthyle

Cet ester éthylénique est un produit commercial, qui peut être préparé à partir du trifluoroacétoacétate d'éthyle. C'est un substrat intéressant pour des réactions de Michael avec des énolates lithiés de cétones, d'esters, d'acyloxazolidines, etc. et de cycloadditions [4+2] [190] et dipolaires avec des nitrones et des ylures d'azométhine [191, 192].

2.4 Synthèse des composés perfluoroalkylés

Ces composés sont généralement préparés par les mêmes méthodes que celles permettant l'obtention des composés trifluorométhylés. La fluoroalkylation radicalaire est très utilisée, de même que la voie organométallique, puisque, dès le 2^e terme (C_2F_5Li) les dérivés organométalliques ($R_f > CF_3$)

deviennent beaucoup plus stables et utilisables [100, 193]. Un grand nombre de réactions décrites en série trifluorométhyle peuvent être extrapolées dans les séries homologues supérieures, C_2F_5 et C_3F_7 . La limitation réside en général dans la disponibilité des réactifs de départ qui, en dehors des iodures de perfluoroalkyles, est très restreinte. Nous ne traiterons pas dans ce livre la synthèse des composés perfluoroalkylés, car ils sont peu utilisés en chimie bioorganique, à l'exception des carbohydrates perfluoroalkylés, dont la synthèse sera abordée chapitre 5.

Bibliographie

- [1] a) K. Iseki *Tetrahedron* **1998**, 54, 13887.
b) G. Resnati *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 49, 9385.
- [2] P.V. Ramachandran *Asymmetric Fluoroorganic Chemistry*, ACS Symp. Ser. 746, ACS, Washington DC, 2000.
- [3] J.A. Wilkinson *Chem. Rev.* **1992**, 92, 505.
- [4] M.E. van Dort, Y.W. Jung, P.S. Sherman, M.R. Kilburn, D.M. Wieland *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 810.
- [5] G.A. Olah, J.T. Welch, Y. Vankar, M. Nojima, I. Kereles, J.A. Olah *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3872.
- [6] a) D. Michel, M. Schlosser *Synthesis* **1996**, 1007.
b) G. Hauße, G. Alvernhe, A. Laurent, T. Eret, O. Goj, S. Kröger, A. Sattler *Org. Synth.* **1998**, 76, 159.
- [7] M. Hudlicky *Org. React.* **1988**, 35, 574.
- [8] R.P. Singh, J.M. Shreeve *Synthesis* **2002**, 2561.
- [9] D.M. Grée, J.M. Kermarrec, J.T. Martelli, R.L. Grée, J.P. Lellouche, L.J. Toupet *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1918.
- [10] S.J. Shiuey, J.J. Partridge, M.R. Uskovic *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1040.
- [11] G.L. Hann, P. Sampson *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1650.
- [12] N. Yoneda *Tetrahedron* **1991**, 47, 5329.
- [13] R.E. Banks *J. Fluorine Chem.* **1998**, 87, 1.
- [14] a) S.C. Taylor, C.C. Kotoris, G. Hum *Tetrahedron* **1999**, 55, 12431.
b) R.P. Singh, J.M. Shreeve *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 31.
- [15] S. Staver, M. Jereb, M. Zupan *Synthesis* **2002**, 2609.
- [16] K. Muniz *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1653.
- [17] D. Cahard, C. Audoubert, J.C. Plaquevent, N. Roques *Org. Lett.* **2000**, 2, 3699.
- [18] N. Shibata, E. Suzuki, Y. Takeuchi *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10728.
- [19] L. Hintermann, A. Togni *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4359.
- [20] a) N. Shibata, T. Ishimaru, E. Susuki, K.L. Kirk *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2494.
b) L. Zoute, C. Audouard, J.C. Plaquevent, D. Cahard *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1833.

- [21] a) J. Hutchinson, G. Sandford *Elemental Fluorine in Organic Chemistry in Topic Current Chem.* N° 193 *Organofluorine Chemistry*, R.D. Chambers Ed., Springer 1997, pp. 1-44.
b) Misaki, Susumu; Furutaka, Yasuhisa (Daikin Kogyo Co., Ltd., Japan). Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1976), Application : JP 75-74109 19750617. *Chem. Abstr.* **1977**, 87, 135378.
c) M. Howe-Grant in *Fluorine chemistry, A Comprehensive Treatment* Wiley, 1995, pp. 325-389.
d) T. Hiyama in *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, T. Hiyama Ed., Springer 2000, Berlin, pp. 25-39.
- [22] T. Ishihara, M. Kuroboshi *Chem. Lett.* **1987**, 1145.
- [23] T. Ishihara, K. Ichihara, H. Yamanaka *Tetrahedron* **1996**, 52, 255.
- [24] J.T. Welch, K. Araki, R. Kaweck, J.A. Wichtowski *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2454.
- [25] J.T. Welch, J.S. Plummer, T.S. Chou *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 353.
- [26] T. Allmendiger *Tetrahedron* **1991**, 47, 4905.
- [27] T. Kitazume, M. Asai, J.T. Lin, T. Yamazaki *J. Fluorine Chem.* **1987**, 35, 477.
- [28] P. Bravo, E. Piovisi, G. Resnati *Synthesis* **1986**, 579.
- [29] a) A. Thennapan, D.J. Burton *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4639.
b) H.J. Tsai, A. Thennapan, D.J. Burton *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7085.
- [30] D.J. Burton, Z.Y. Yang, W. Qiu *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1641.
- [31] S. Sano, R. Teranishi, Y. Nagao *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9183.
- [32] D. Bouvet, D. O'Hagan *Tetrahedron* **1999**, 55, 10481.
- [33] F. Tellier, R. Sauvêtre *J. Fluorine Chem.* **1996**, 76, 181.
- [34] S.T. Patel, J.M. Percy, R.D. Wilkes *Tetrahedron* **1995**, 51, 11327.
- [35] R.P. Singh, J.M. Shreeve *Synthesis* **2002**, 2561.
- [36] S.C. Sondej, J.A. Katzenellbogen *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3508.
- [37] M. Kurboshi, T. Hiyama *Synlett* **1991**, 909.
- [38] S. Gouault, C. Guérin, L. Lemoucheux, T. Lequeux, J.C. Pommelet *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5061.
- [39] A. Henry-dit-Quesnel, L. Toupet, J.C. Pommelet, T. Lequeux *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2486.
- [40] E. Differding, E.G.M. Rillegg, R.W. Lang *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1779.
- [41] G.S. Lal, W. Pastore, R. Peraresi *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7340.
- [42] D.W. Konas, J.K. Coward *Org. Lett.* **1999**, 1, 2105.
- [43] D. Schirlin, J.B. Ducep, S. Batzer, P. Bey, F. Piriou, J. Wagner, J.M. Horsperger, J.G. Heydt, M.J. Jung, C. Danzin, R. Weiss, J. Fischer, A. Mitschler, A. DeCian *J. Chem. Soc. Trans. Perkin I* **1992**, 1053.
- [44] M.L. Edwards, D.M. Stemerick, E.T. Jarvi *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5571.
- [45] S.J. Houlton, W.B. Motherwell, B.C. Ross, M.J. Tozer, D.J. Williams, A.M.Z. Slawin *Tetrahedron* **1993**, 49, 8087.

- [46] W.R. Dolbier Jr *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1557.
- [47] A. Fuss, V. Koch *Synthesis* **1990**, 681.
- [48] W. Dolbier Jr, H. Wojtowicz, C.R. Burkholder *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5420.
- [49] W. Dolbier Jr, M.A. Battiste *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1071.
- [50] D.L.S. Brams, W.P. Dailey *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1585.
- [51] D. Babin, F. Pilorge, L.M. Delbarre, J.P. Demoute *Tetrahedron* **1995**, 51, 9603.
- [52] F. Tellier, R. Sauvêtre *J. Fluorine Chem.* **1995**, 70, 265.
- [53] J. Ichikawa *J. Fluorine Chem.* **2000**, 105, 257.
- [54] B.V. Nguyen, D.J. Burton *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1714.
- [55] A.Y. Yang, D.J. Burton *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5125.
- [56] K. Iseki, D. Asada, M. Takahashi, T. Nagai, Y. Kobayashi *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 1314.
- [57] T. Itoh, K. Sakabe, K. Kudo *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4071.
- [58] F. Matsuda, T. Matsumoto, M. Ohsaki, S. Terashima *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1991**, 64, 2983.
- [59] T. Taguchi, O. Kitagawa, Y. Suda, S. Oukawa, A. Hashimoto, Y. Litaka, Y. Kobayashi *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5291.
- [60] J.M. Altenburger, D. Schirlin *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7255.
- [61] J.M. Andrés, M.A. Martinez, R. Pedrosa, A. Pérez-Encabo *Synthesis* **1996**, 1070.
- [62] M. Braun, A. Vonderhagen, D. Waldmüller *Liebigs Ann.* **1995**, 1447.
- [63] A. Vidal, A. Nefzi, R.A. Houghton *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8268.
- [64] a) M. Kuroboshi, T. Ishihara *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 428.
b) C. Burkholder, W.R. Dolbier Jr, M. Médebielle, A. Ndedi *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8853.
- [65] M.K. Schwaebe, J.R. McCarthy, J.P. Whitten *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 791.
- [66] T. Yokomatsu, K. Suemune, T. Murano, S. Shibuya *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7207.
- [67] M.N. Qabar, J. Urban, M. Kahn *Tetrahedron* **1997**, 53, 11171.
- [68] J. Percy *Topic in Current Chem.* **1997**, 193, 140.
- [69] A. Armone, R. Bernadi, P. Bravo, R. Cardillo, D. Ghiringhelli, G. Cavicchio *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1991**, 1887.
- [70] T. Ishihara, S. Miwatashi, M. Kuroboshi, K. Uchimoto *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1069.
- [71] S. Kanedo, T. Yamazaki, T. Kitazume *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2302.
- [72] T. Kitazume, K. Murata, A. Okabe, Y. Takhashi, T. Yamazaki *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1029.
- [73] T. Nakai, K. Tanaka, N. Ishikawa *Chem. Lett.* **1976**, 1263
- [74] a) S.T. Patel, J.M. Percy, R.D. Wilkes *Tetrahedron* **1995**, 51, 9201.
b) K. Blades, S.T. Patel, R.D. Wilkes, J.M. Percy *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6403.

- [75] a) S.T. Patel, J.M. Percy R.D. Wilkes. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 166.
b) J.M. Percy, M.E. Prime *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8049.
- [76] a) J. Ichikawa, C. Ikeura, T. Minami *J. Fluorine Chem.* **1993**, 63, 281.
b) J. Ichikawa, M. Fujiwara, H. Nawada, T. Okauchi, T. Minami *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8799.
- [77] D. Bonnet-Delpon, M. Rock, J.P. Bégué *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1996**, 1409.
- [78] M. Yamana, T. Ishihara, T. Ando *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 507.
- [79] C. Portella, T. Brigaud, O. Lefebvre, R. Plantier-Royon *J. Fluorine Chem.* **2000**, 101, 193.
- [80] O. Lefebvre, T. Brigaud, C. Portella *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4348.
- [81] K. Uneyama, G. Mizutani, K. Maeda, T. Kato *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6717.
- [82] a) K. Uneyama, H. Tanaka, S. Kobayashi, M. Shioyama, H. Amii *Org. Lett.* **2004**, 6, 2733.
b) W.J. Chung, S.C. Ngo, S. Higashiya, J.T. Welch *Tetrahedron Lett.* **2004**, 41, 5403.
- [83] H. Berber, T. Brigaud, O. Lefebvre, R. Plantier-Royon, C. Portella *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 903.
- [84] O. Lefebvre, T. Brigaud, C. Portella *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1941.
- [85] F. Chorki, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, J.P. Bégué, T. Brigaud, C. Portella *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1487.
- [86] H. Amii, T. Kobayashi, H. Terasawa, K. Uneyama *Org. Lett.* **2001**, 3, 3103.
- [87] a) H. Amii, Y. Hatamoto, M. Seo, K. Uneyama *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7216.
b) T. Kobayashi, T. Nakagawa, H. Amii, K. Uneyama *Org. Lett.* **2003**, 5, 4297.
- [88] M. Mae, M. Matsuoka, H. Amii, K. Uneyama *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2069.
- [89] O. Kitagawa, T. Taguchi, Y. Kobayashi *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1803.
- [90] O. Kitagawa, A. Hashimoto, Y. Kobayashi, T. Taguchi *Chem. Lett.* **1990**, 1307.
- [91] K. Iseki, Y. Kuroki, D. Asada, M. Takahashi, S. Kishimoto, Y. Kobayashi *Tetrahedron* **1997**, 53, 10271.
- [92] P. Clavel, C. Biran, M. Bordeaux, N. Roques, S. Trévin *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8763.
- [93] K. Uneyama, G. Mizutani, K. Maeda, T. Kato *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6717.
- [94] H. Amii, T. Kobayashi, K. Uneyama *Synthesis* **2000**, 2001.
- [95] G.A. Boswell Jr, W.C. Ripka, R.M. Scribner, C.W. Tullock *Org. Reactions* **1974**, 21, 1.
- [96] M.A. McClinton, D.A. McClinton *Tetrahedron* **1992**, 48, 6555.

- [97] a) M. Kuroboshi, K. Suzuki, T. Hiyama *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4173.
b) S. Furuta, M. Kuroboshi, T. Hiyama *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 821.
- [98] B.V. Nguyen, D.J. Burton *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7758.
- [99] a) S.T. Purrington, T.S. Everett, C.L. Bumgardner *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3702.
b) V. Martin, H. Molines, C. Wakselman *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5530.
- [100] a) D.J. Burton in *Synthetic Fluorine Chemistry*, G.A. Olah, R.D. Chambers, S.G. Prakash Eds., J. Wiley New York, 1992, p. 205.
b) D.J. Burton, L. Liu *Fluorinated Organometallic Compounds in Organic Chemistry in Topic Current Chem.* N° 193 *Organofluorine Chemistry*, R.D. Chambers Ed., Springer, 1997, pp. 45-90.
c) D.J. Burton, Zhen-Yu Yang *Tetrahedron* **1992**, 48, 189.
- [101] a) J.X. Duan, D.B. Su, Q.Y. Chen *J. Fluorine Chem.* **1993**, 61, 279.
b) D.J. Adams, J.H. Clark, L.B. Hansen, V.C. Sanders, J.T. Sanders *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3081.
- [102] G.K.S. Prakash, A.K. Yudin *Chem. Rev.* **1997**, 97, 757.
- [103] R.P. Singh, J.M. Shreeve *Tetrahedron* **2000**, 56, 7613.
- [104] a) J. Wiedemann, T. Heiner, G. Mloston, G.K.S. Prakash, G.A. Olah *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 820.
b) R.P. Singh, G. Cao, R.L. Kirchmer, J.M. Shreeve *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2873.
- [105] a) M.W. Walter, R.M. Adlington, J.E. Baldwin, C.J. Schofield *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5179.
b) A. Hoffman-Röder, P. Seeiler, F. Diederich *Org. Bioorg. Chem.* **2004**, 2, 2267.
- [106] R.P. Singh, J.M. Shreeve *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3241.
- [107] D.W. Nelson, R.A. Easley, B.N.V. Pintea *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 25.
- [108] J.C. Blazejewski, E. Anselmi, M.P. Wilmshurst *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5475.
- [109] T. Billard, S. Large, B. Langlois *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 65.
- [110] K. Iseki, T. Nagai, Y. Kobayashi *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3137.
- [111] S. Caron, N.M. Do, P. Arpin, A. Larivée *Synthesis* **2003**, 1693.
- [112] A.K. Yudin, G.K.S. Prakash, D. Duffieux, M. Bradley, R. Bau, G.A. Olah *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1572.
- [113] a) G.K.S. Prakash, J. Hu, G.A. Olah *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4457.
b) J. Russell, N. Roques, B. Langlois *Tetrahedron* **1998**, 54, 13771.
- [114] a) R. Barhdali, M. Troupel, M. Périchon *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 1251.
b) B. Folléas, I. Marek, J.F. Normant, L. Saint-Jalmes *Tetrahedron* **2000**, 56, 275.
- [115] B.R. Langlois, T. Billard *Synthesis* **2003**, 185.

- [116] a) G.K.S. Prakash, J. Hu, G.A. Olah *Org. Lett.* **2003**, 5, 3253.
b) S. Roussel, T. Billard, B.R. Langlois, L. Saint-Jalmes *Synlett*, **2004**, 211.
- [117] J. Joubert, S. Roussel, C. Christophe, T. Billard, B.R. Langlois, T. Vidal *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3133.
- [118] T. Umemoto *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1757.
- [119] J.C. Blazejewski, M.P. Wilmschurst, M.D. Popkin, C. Wakselman, G. Laurent, D. Nonclercq, A. Cleeren, Y. Ma, H.S. Seo, G. Leclercq *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 335.
- [120] K. Iseki T. Nagai, Y. Kobayashi *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 961
- [121] K. Uneyama *Tetrahedron* **1991**, 47, 555.
- [122] N. Kamigata, T. Fukushima, Y. Terakawa, M. Yoshida, H. Sawada *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1991**, 627.
- [123] M. Tordeux, B. Langlois, C. Wakselman *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2452.
- [124] C. Wakselman *J. Fluorine Chem.* **1992**, 59, 367.
- [125] Z. Wang, X.Y Lu *Tetrahedron* **1995**, 51, 2639.
- [126] F. Bertrand, V. Pèvère, B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard *Org. Lett.* **2001**, 3, 1069.
- [127] J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon *Tetrahedron* **1991**, 47, 3207.
- [128] V.G. Nedaidenko, A.V. Sanin, E.S. Balenkova *Russian Chem. Rev.* **1999**, 68, 437.
- [129] T. Moriguchi, T. Endo, T. Takata *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3523.
- [130] M. Buback, G. Kuchta, A. Niklaus, M. Henrich, I. Rothers, L.F. Tietze *Liebigs Ann.* **1996**, 1151.
- [131] M. Kolb, B. Neises, F. Gerhart *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1.
- [132] a) X. Creary *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5026.
b) I. Villuendas, I. Parilla, A. Guerrero *Tetrahedron* **1994**, 50, 12673.
- [133] K.I. Pashkevich, V.I. Saloutin *Russian Chem. Rev.* **1985**, 54, 1185.
- [134] C. Scolastico, E. Conca, L. Prati, G. Guanti, L. Banfi, A. Berti, P. Farina, U. Valcavi *Synthesis* **1985**, 850.
- [135] A. Arnone, P. Bravo, M. Frigerio, F. Viani, V.A. Soloshonok *Tetrahedron* **1998**, 54, 11841.
- [136] J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, A. Kornilov *Organic Syntheses*, Vol. 75, 1998, Smith, Amos B. Ed., pp. 153-160.
- [137] a) J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, D. Mesureur, G. Née, S.W. Wu *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3807.
b) J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, A. M'Bida *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7753.
- [138] J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, D. Bouvet, M.H. Rock *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9111.
- [139] J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, A. Kornilov *Synthesis* **1996**, 529.
- [140] J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, A. M'Bida, S.W. Wu, T. Shintani, T. Nakai *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2907.

- [141] A. Abouabdellah, J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, A. Kornilov, I. Rodrigues, C. Richard *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6529.
- [142] K. Uneyama *J. Fluorine Chem.* **1999**, 97, 11.
- [143] H. Abe, H. Amii, K. Uneyama *Org. Lett.* **2001**, 3, 313.
- [144] W.K. Busfield, E. Whalley *Polymers* **1966**, 7, 541
- [145] E. Hayashi, Y. Takahashi, H. Itoh, N. Yoneda *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1994**, 67, 3040.
- [146] K. Mikami, T. Yajima, M. Terada, E. Kato, M. Maruta *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1087.
- [147] a) A. Ishii, J. Kojima, K. Mikami *Org. Lett.* **1999**, 1, 2013.
b) K. Mikami, T. Yajima, N. Siree, M. Terada, Y. Suzuki, Y. Takanishi, H. Takezoe *Synlett* **1999**, 1895.
- [148] Y. Gong, K. Kato, H. Kimoto *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 74, 377.
- [149] K. Murata, S. Kaneko, T. Kitazume *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2685.
- [150] T.P. Loh, X.R. Li *Chem. Commun.* **1996**, 1929.
- [151] a) K. Funabiki K. Matsunaga, M. Matsui, K. Shibata *Synlett* **1999**, 1477.
b) K. Funabiki, W. Hashimoto, M. Matsui *Chem. Commun.* **2004**, 1928.
- [152] T. Kubota, M. Iijima, T. Tanaka *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1351.
- [153] H. Matsutani, H. Poras, T. Kusumoto, T. Hiyama *Synlett* **1998**, 1353.
- [154] K. Sakumo, N. Kuki, T. Kuno, T. Takagi, M. Koyama, A. Ando, I. Kumadaki *J. Fluorine Chem.* **1999**, 93, 165.
- [155] B. Crousse, S. Narizuka, D. Bonnet-Delpon, J.P. Bégué *Synlett* **2001**, 679.
- [156] A. Abouabdellah, J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, Truong Thi Thanh Nga *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8826.
- [157] B. Crousse, J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5009.
- [158] K. Higashiyama, A. Ishii, F. Miyamoto, K. Mikami *Synlett* **1997**, 1381.
- [159] a) J. Legros, F. Meyer, M. Coliboeuf, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, J.P. Bégué *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6444.
b) T. Nguyen Thi Ngoc, G. Magueur, M. Ourévitch, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, J.P. Bégué *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 699.
c) D. Bonnet-Delpon, B. Crousse, J. Legros, F. Meyer, G. Magueur, T. Nguyen Thi Ngoc *Reactions of Unsaturated Organometallic Reagents on Trifluoroacetaldimines* in "Fluorinated Synthons" ACS Symp. Series, **2005** in press.
d) D. Bonnet-Delpon, B. Crousse, J.P. Bégué *Chem. Soc. Rev.* **2005** in press.
- [160] N. Lebouvier, C. Laroche, F. Huguenot, T. Brigaud *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2827.
- [161] T. Billard, B.R. Langlois *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 997.
- [162] J. Takaya, H. Kagoshima, T. Akiyama *Org. Lett.* **2000**, 2, 1577.

- [163] Y. Xu, W.R. Dolbier Jr *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2134.
- [164] M.V. Spanedda, S. Narizuka, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, J.P. Bégue *Coll. Tchèque. Chem. Comm.* **2002**, 67, 1359.
- [165] Y. Gong, K. Kato *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2121.
- [166] F. Gagosz, S.Z. Zard *Org. Lett.* **2002**, 4, 4345.
- [167] F. Camps, R. Canela, J. Coll, A. Messegueur, A. Roca *Tetrahedron* **1978**, 34, 2179.
- [168] J.P. Bégue, D. Bonnet-Delpon, A. Dogbeavou *Synth. Commun.* **1992**, 22, 573.
- [169] a) J.P. Bégue, D. Bonnet-Delpon, T. Lequeux *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3279.
b) T. Slimi, M. El Gaied, M. Ourevitch, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, J.P. Bégue *J. Fluorine Chem.* **2002**, 117, 137.
- [170] a) A.S. Golubev, N.N. Sergeeva, A.F. Kolomiets, K. Burger *Tetrahedron* **2002**, 59, 1389.
b) K. Aikawa, S. Kainuma, M. Hatano, K. Mikami *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 183.
- [171] a) G.K.S. Prakash, Y.T.B. Torok, G.A. Olah *Synlett* **2003**, 527.
b) K.A.E. Jorgensen *Synthesis* **2003**, 1117.
c) K. Kato, Y.F. Gong, S. Tanaka, M. Katayama, H. Kimoto *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 5.
- [172] a) O. Paleta, J. Palecek, B. Dolensky *J. Fluorine Chem.* **2001**, 111, 175.
b) U. Eilitz, C. Bottcher, J. Sieler, A. Haas, K. Burger *Tetrahedron* **2001**, 57, 3921.
- [173] R.W. Murray *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1187.
- [174] H. Nemoto, A. Satoh, K. Fukumoto, C. Kabuto *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 594.
- [175] D. Mead, R. Loh, A.E. Asato, R.S.H. Liu *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2873.
- [176] a) T. Katagiri, K. Uneyama *J. Fluorine Chem.* **2000**, 105, 285.
b) Y. Yamauchi, T. Kawate, T. Katagiri, K. Uneyama *Tetrahedron* **2003**, 59, 9847.
- [177] P.V. Ramachandran, B.Q. Gong, H.C. Brown *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 41.
- [178] R. Zimmer, H.U. Reissig *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 339.
- [179] a) M. Fujita, T. Morita, T. Hiayma *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2135.
b) R.W. Lang *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 369.
- [180] M. Nishida, T. Fuchikami, K. Kondo *Chem. Lett.* **1994**, 703.
- [181] a) W.Y. Huang, L. Lu, Y.F. Zhang *Chinese J. Chem.* **1990**, 281.
b) M. Van Der Puy *J. Fluorine Chem.* **1993**, 61, 133.
- [182] T. Takagi, J. Takahashi, H. Nakatsuka, M. Koyama, A. Ando, I. Kumadaki *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 280.
- [183] Y. Xu, W.R. Dolbier, X.X. Rong *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1576.

- [184] T. Yamazaki, M. Mizutani, T. Kitazume *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6046.
- [185] R.Q. Pan, X.X. Liu, M.Z. Deng *J. Fluorine Chem.* **1999**, 95, 167.
- [186] B. Jiang, Y.Y. Xu *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7336.
- [187] Y.Y. Xu, F. Jin, W. Huang *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2638.
- [188] K. Mizutani, T. Yamazaki, T. Kitazume *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 51.
- [189] J. Percy *Contemporary Organic Synthesis* **1995**, 2, 251.
- [190] J. Leroy, N. Fischer, C. Wakselman *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1281.
- [191] N. Shinohara, J. Haga, T. Yamazaki, T. Kitazume, S. Nakamura *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4363.
- [192] J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, T. Lequeux, M. Ourévitch *Tetrahedron* **1996**, 52, 59.
- [193] P.G. Gassman, N.J. O'Reilly *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2481.

Chapitre 3

Effets du fluor sur les propriétés biologiques

L'INTRODUCTION D'ATOMES de fluor modifie les propriétés physiques et chimiques d'une molécule, ce qui a des répercussions profondes sur son activité biologique. Les processus d'absorption, de distribution, de reconnaissance et d'interaction avec la cible biologique, le métabolisme et l'élimination de cette molécule seront donc affectés. La possibilité de modifier ou de moduler le profil pharmacologique d'une molécule par l'introduction d'atomes de fluor explique l'importance prise par la chimie bioorganique et médicinale du fluor et le fait que de nombreux médicaments et pesticides soient des composés fluorés.

L'analogue peu fluoré d'une substance naturelle ou d'une molécule biologiquement active est le plus souvent reconnu par la macromolécule biologique, enzyme ou récepteur, cible de la molécule non fluorée. Mais les propriétés physico-chimiques spécifiques du fluor, en particulier sa forte électronégativité et sa réactivité propre, différentes de celles des autres halogènes, vont modifier l'ensemble des interactions entre la molécule et les constituants du milieu biologique.

Un principe actif doit d'abord atteindre sa cible biologique, celle-ci est localisée dans une cellule, située à l'intérieur d'un tissu et d'un organe. La molécule exogène doit être absorbée, franchir de multiples barrières, dépendantes de la voie d'administration, être confrontée aux enzymes de détoxification de l'organisme, sans être éliminée avant d'atteindre sa cible. La présence d'atomes de fluor peut influencer sur chacune de ces étapes : l'absorption, le transport et le métabolisme. La seconde étape est l'interaction avec la cible, comme nous le verrons, la présence d'atomes de fluor peut grandement influencer sur la reconnaissance moléculaire et l'affinité.

Les groupes fluorés (F, CF₂, etc.) sont des groupes isostères ou isopolaires de diverses fonctionnalités, ils peuvent les mimer dans les processus d'interaction avec les macromolécules biologiques. Ils peuvent même éventuellement interagir ensuite avec la cible du fait de la réactivité propre à la molécule

fluorée. Ceci explique le rôle important, joué par l'incorporation d'atomes de fluor dans la conception de ligands de récepteurs et d'inhibiteurs d'enzymes : analogues de substrat, analogues de l'état de transition, inhibiteurs suicides.

Il faut insister sur le fait qu'en dépit des efforts de rationalisation et des progrès réalisés durant ces dernières années, la compréhension des effets produits par la présence d'atomes de fluor reste souvent limitée, et surtout, la prédiction reste encore aléatoire, comme nous le verrons souvent dans ce livre [1–4a]. Dans ce chapitre, nous tenterons malgré tout de dégager, de préciser et de rationaliser ces effets sur le comportement biologique d'une molécule, avec leurs conséquences sur les propriétés d'affinité, d'absorption et de métabolisme. Nous verrons également comment les propriétés électroniques d'un substituant fluoré, en influant sur la polarité et la réactivité des fonctions voisines ou sur la stabilité d'intermédiaires réactionnels, permettent de concevoir des inhibiteurs d'enzymes. Nous tenterons d'illustrer ces différents aspects à l'aide d'exemples récents de la littérature. Certains de ces exemples seront repris et développés dans les chapitres spécifiquement consacrés aux analogues fluorés de produits naturels, aux inhibiteurs d'enzymes et aux médicaments contenant des atomes de fluor.

3.1 Affinité pour la macromolécule cible

L'affinité d'un substrat pour sa cible biologique est liée, en premier lieu, à sa complémentarité avec cette macromolécule cible. La reconnaissance moléculaire et l'affinité dépendront de l'ensemble des interactions favorables existant dans l'assemblage supramoléculaire formé entre le substrat et la macromolécule. Si la présence d'atomes de fluor augmente la force ou le nombre de ces interactions favorables, l'affinité du substrat fluoré sera supérieure à celle du composé parent. Les principaux paramètres impliqués sont les effets stériques et conformationnels, les interactions dipolaires, et les liaisons hydrogènes.

3.1.1 Effets stériques

Le rayon de Van der Waals de l'atome de fluor est compris entre celui de l'hydrogène et celui de l'oxygène. En dépit de ce rayon de Van der Waals, nettement plus grand que celui de l'hydrogène, de nombreuses données expérimentales montrent que la substitution d'un hydrogène par un atome de fluor, ne provoque que de faibles perturbations stériques. En revanche, il en va tout autrement du remplacement d'un méthylène par un CF_2 ou d'un méthyle par un trifluorométhyle (et *a fortiori* C_2H_5 par C_2F_5), car ces groupements fluoroalkylés sont beaucoup plus volumineux (*cf.* chapitre 1) : la taille d'un groupe CF_3 est généralement considérée comme proche de celle d'un isopropyle [4b,c]. L'encombrement stérique lié à la présence d'atomes de fluor peut déstabiliser l'édifice supramoléculaire formé par la macromolécule et l'analogue fluoré du substrat ou même empêcher sa formation.

Ainsi, alors que les composés monofluorés et non-fluorés ne présentent généralement que des différences mineures au niveau de leurs propriétés olfactives, il en va autrement pour les composés trifluorométhylés [5]. Un exemple significatif concerne la comparaison des propriétés olfactives de l'analogue trifluoré du citronellol (figure 3.1). En l'absence d'autres facteurs envisageables, les différences importantes observées entre le citronellol et son analogue trifluoré sont dues vraisemblablement à une reconnaissance différente par les récepteurs olfactifs, liée à la taille plus importante du CF_3 par rapport au CH_3 [6].

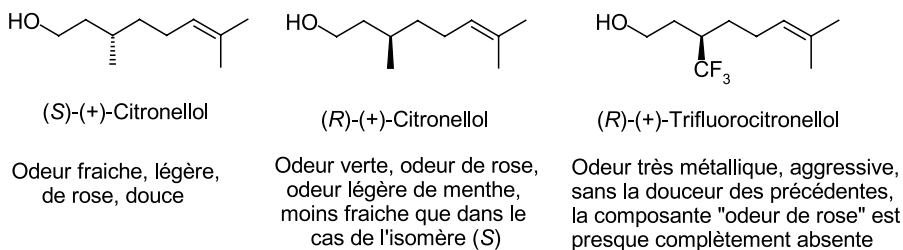


FIG. 3.1 – Comparaison des propriétés olfactives des citronellols et du trifluorocitronellol [6].

La taille relativement importante du groupe CF_3 lui permet de pouvoir mimer efficacement la chaîne latérale de nombreux amino acides engagés dans des ligands ou des inhibiteurs d'enzymes (valine, leucine, phénylalanine, phénylglycine, etc.). De plus, le caractère hydrophobe du groupe CF_3 (ou Rf) (*vide infra*) est très favorable pour la complémentarité avec les poches lipophiles des protéines destinées à accueillir les chaînes latérales d'acides aminés lipophiles [14a].

3.1.2 Changements conformationnels

La substitution d'atomes d'hydrogène par un ou plusieurs atomes de fluor peut modifier la conformation d'une molécule, du fait de leurs tailles différentes. Ainsi les angles dièdres des chaînes lipidiques d'analogues fluorés de tristéarine sont notablement modifiés par la présence d'atomes de fluor, ce qui se répercute sur les propriétés physiques [7]. Bien que l'importance de la géométrie et de la flexibilité conformationnelle sur l'affinité d'un substrat pour sa cible soit bien connue, peu d'études ont été consacrées à l'influence de changements conformationnels, dus à la présence d'atomes de fluor, sur les propriétés biologiques. Cependant un exemple significatif concernant des dérivés fluorés du taxol est rapporté chapitre 4.

L'effet gauche est capable de stabiliser une conformation, a priori, défavorisée par des facteurs purement stériques. Ainsi, l'effet gauche, de même origine que l'effet anomère, défavorise la conformation *trans* antipériplanaire

de deux substituants électronégatifs portés par deux atomes de carbone vicaux, favorisant donc la conformation gauche (figure 3.2) [8, 9]. Des calculs *ab initio* et des données cristallographiques montrent que les α -fluoroamides et α -fluoroesters préfèrent adopter une conformation planaire *trans*, avec la liaison C-F en *anti* par rapport au carbonyle (figure 3.2) [10]. De même, la structure à l'état cristallin du *N*-fluoroéthyl acétamide montre que la conformation stabilisée par effet gauche est la plus stable (figure 3.2) [10].

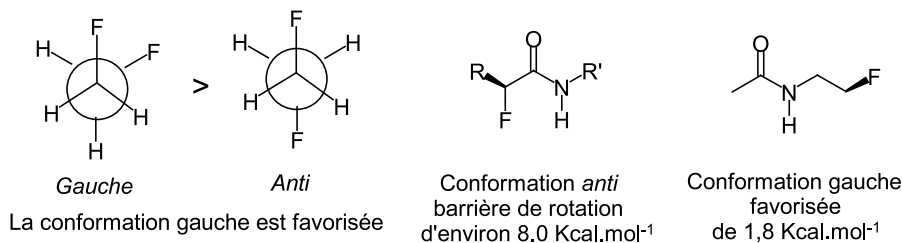


FIG. 3.2 – Effet gauche de composés fluorés.

Cet effet gauche a été utilisé pour favoriser la conformation active du cycle ribofuranose d'analogues de la sangivamycine, un nucléoside inhibiteur de la protéine kinase C [11]. Il pourrait également être utilisé pour modifier la conformation de chaînes peptidiques.

3.1.3 Interactions dipolaires et champ électrique

La complémentarité du champ électrique d'un substrat pour celui de son site de liaison est un facteur important pour l'affinité, il l'est d'autant plus que les macromolécules biologiques contiennent de nombreuses unités polaires dans leur site de liaison. En termes électrostatiques, l'énergie mise en jeu dans l'interaction entre dipôles est d'autant plus stabilisante que le produit des charges électriques est grand. Le concept de dipôle de liaison, bien que simplificateur, est susceptible de rendre compte de ce type d'interactions. La forte électronégativité de l'atome de fluor, et donc le fort dipôle de la liaison C-F, favorise les interactions dipôle-dipôle dans le site de liaison. À ce titre, un atome de fluor peut remplacer un autre halogène, mais aussi dans une certaine mesure un atome d'oxygène (ou un hydroxyle) ; de même, un noyau aromatique porteur d'un atome de fluor peut mimer un hétérocyclique azoté (pyridine : 2,2 debyes ; fluorobenzène : 1,7 debyes). Cependant les électrons des paires libres sont fortement retenus autour de l'atome de fluor, ils sont peu polarisables et donc peu aptes à induire des champs électriques, il en est de même pour les électrons de la liaison C-F. Du fait de cette faible polarisabilité, la présence d'atomes de fluor réduit l'aptitude d'une molécule à répondre à des champs complexes [1, 13, 14a].

3.1.4 Liaison hydrogène

Les liaisons hydrogène jouent un rôle capital dans les interactions d'un substrat avec sa cible biologique, généralement une protéine, qui possède de nombreux sites de liaisons hydrogène potentielles.



FIG. 3.3 – Comparaison des liaisons hydrogène potentielles entre hydroxyle et fluor.

Le fluor ne peut être un donneur de liaison hydrogène, comme l'est par exemple un hydroxyle (*cf.* chapitre 1). D'autre part, malgré sa forte électro-négativité, et malgré ses paires libres d'électrons, il est un faible accepteur de liaison hydrogène. ($\beta_2^{\text{H}} = 0,10$ pour le fluorobenzène, à comparer à 0,09 pour l'iodobenzène et 0,14 pour le benzène) [1]. Ceci est essentiellement dû à la faible polarisabilité de la liaison C-F et des doublets de l'atome de fluor, qui ne contribuent que faiblement au transfert d'électrons $n \rightarrow \sigma^*$ [1, 12–14a].

Des calculs théoriques ont estimé la force d'une liaison $\text{F} \cdots \text{H}$ à des valeurs comprises entre 2 et 3,2 kcal/mol, alors que celle d'une liaison $\text{O} \cdots \text{H}$ est de l'ordre de 5 à 10 kcal/mol. L'examen de structures cristallines de complexes protéine-ligand, déposées dans des banques de données (Cambridge Crystallographic Data Centre) ne révèle que très peu d'exemples où le fluor se trouve réellement engagé dans des contacts étroits avec des atomes d'hydrogène, susceptibles de révéler la présence de liaisons hydrogène [1, 12–15]. De plus, ces contacts étroits peuvent souvent plutôt être interprétés comme le résultat d'une géométrie imposée par d'autres liaisons hydrogènes, et non résultant d'une interaction dynamique liée à l'atome de fluor [16–18].

Il existe cependant des structures cristallines où la stabilité semble être assurée par des liaisons hydrogène $\text{C}-\text{F} \cdots \text{H}-\text{C}$, et non par des liaisons $\text{C}-\text{O} \cdots \text{H}$. Ainsi, la distance entre l'atome de fluor du désoxy-4-fluorophénylribofuranose et l'atome d'hydrogène en ortho du fluor d'une autre molécule est de 2,3 Å, c'est-à-dire plus courte que la somme des rayons de Van der Waals des deux atomes considérés. Ces interactions $\text{F} \cdots \text{H}$ seraient l'une des forces stabilisantes de duplex d'oligoribonucléotides formés à partir de ces nucléotides fluorés (figure 3.4) [19a]. Notons cependant qu'il s'agit d'atomes de fluor et d'atomes d'hydrogène aromatique, ce qui permet le renforcement des liaisons hydrogène par délocalisation [19b]. Récemment une distance $\text{C}-\text{H} \cdots \text{F}-\text{C}$ particulièrement courte a été également observée dans la structure cristalline d'un dérivé cyclopropanique (2,194 Å), cette valeur est très inférieure à la somme des rayons de Van der Waals (figure 3.4) [20].

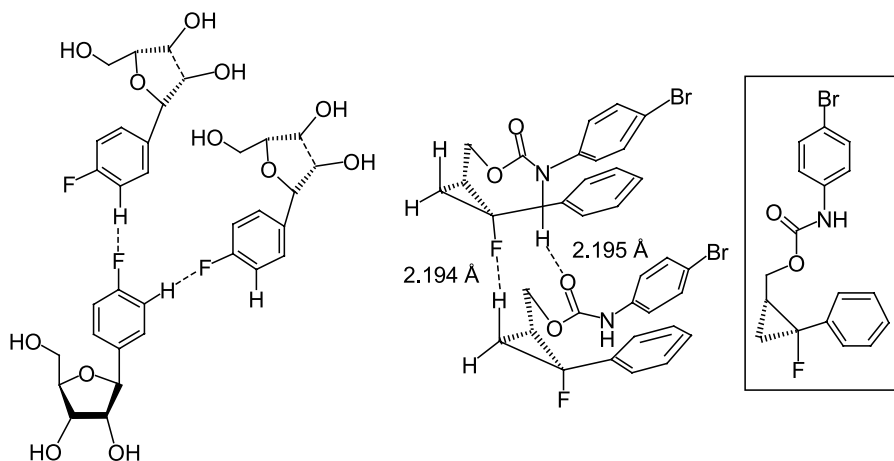


FIG. 3.4 – Liaisons hydrogènes C-F...H-F [19,20].

Il a été aussi montré que des interactions de type C-F...O=C, entre atome de fluor et carbonyle d'un amino acide, peuvent intervenir pour la stabilisation d'édifices supramoléculaires enzyme-inhibiteur [19b].

C'est indirectement, *via* les fonctionnalités voisines (hydroxyle, amine, carbonyle, hydrogène), que la présence d'atomes de fluor dans une molécule exerce une influence importante sur les liaisons hydrogène. Le caractère électroattracteur de l'atome de fluor, et surtout des groupes fluoroalkyles (CF₂, CF₃, etc.) modifient profondément le pK_a des fonctions voisines, et donc leurs aptitudes à donner ou à recevoir des liaisons hydrogènes (tableau 3.1).

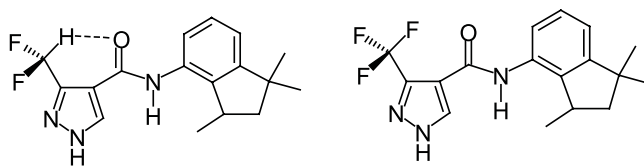
TAB. 3.1 – pK et valeurs α_2^H et β_2^H de composés fluorés dans CCl₄.

Composé	pK	α_2^H	β_2^H
CH ₃ CH ₂ -NH ₂	10,7	0	0,70
CF ₃ CH ₂ -NH ₂	5,9		0,36
MeCONEt ₂			0,71
CF ₃ -CONEt ₂			0,47
CH ₃ CH ₂ -OH	15,9	0,33	0,44
FCH ₂ CH ₂ -OH		0,40	0,36
CF ₃ CH ₂ OH	12,4	0,57	0,18
CF ₃ -CHOH-CF ₃	9,3	0,77	0,03
C ₆ H ₅ -OH	10,0	0,60	0,22
C ₆ F ₅ -OH	5,5	0,76	0,02
CH ₃ -CO-CH ₃			0,48
CF ₃ -CO-CF ₃			0,20

Les valeurs du paramètre α_2^H , qui représente le caractère donneur de liaison hydrogène, montrent que la présence d'atomes de fluor augmente très notablement l'aptitude d'un hydroxyle à donner des liaisons hydrogène. En revanche celles du paramètre β_2^H , qui représente le pouvoir accepteur de liaisons hydrogène, sont abaissées par la présence d'atomes de fluor.

Le caractère acide des alcools fluorés, et donc l'excellent caractère donneur de liaisons hydrogène, explique en partie l'intérêt des amino alcools trifluorométhylés comme unités peptidomimétiques centrales d'inhibiteurs d'aspartyl et de sérine protéases [21]. Une augmentation du caractère hydrogène donneur de l'OH-11 β des 9-fluorocorticoïdes a également été invoquée pour expliquer leur propriétés pharmacologiques.

L'acidité du proton du groupe difluorométhyle CF_2H permet des interactions stabilisantes avec des groupements accepteurs comme un carbonyle. Ainsi, il a été suggéré que la meilleure activité fongicide d'un amidopyrazole difluorométhylé, par rapport au composé parent trifluorométhylé, était due à la stabilisation de la conformation qui rend possible une liaison hydrogène $C=O \cdots H-CF_2$ (figure 3.5). Cette hypothèse est appuyée par des calculs semi-empiriques d'énergie qui montrent une stabilisation de 5 kcal.mol⁻¹ de cette conformation, et une distance $C-H \cdots O=C$ de 2,16 Å. Cette liaison hydrogène a été, par ailleurs, mise en évidence expérimentalement par des études de RMN [22].



Composé	Dose en ppm	% de l'activité fongicide par rapport au contrôle ^a
CF_2H	100	92
	20	73
CF_3	100	62
	20	57

^a Activité fongicide curative vis-à-vis d'*Alternaria solani* (parasite de la tomate).

FIG. 3.5 – Liaison hydrogène de composé CF_2H [22].

Les liaisons hydrogène impliquant un hydrogène lié à un carbone rendu acide par la présence d'atomes de fluor ou d'autres halogènes, semblent contribuer à l'activité et à la sélectivité des anesthésiques fluorés volatils (tableau 3.2). Ces molécules, bien que non fonctionnelles, peuvent se lier

stéréosélectivement à des cibles protéiques du système nerveux central [23,24], des comportements biologiques différents ont été rapportés pour les deux énantiomères de l'isoflurane (*cf.* chapitre 8) [25].

TAB. 3.2 – pKa et valeur α_2^H d'anesthésiques généraux gazeux.

	pKa	α_2^H
CF_3CHClBr	23,8	0,22
CHCl_3	24,1	0,20
$\text{CH}_3\text{OCF}_2\text{CHCl}_2$	26,1	0,17
$\text{CHF}_2\text{OCF}_2\text{CHFCl}$	26,7	0,19

3.2 Absorption

Les membranes biologiques sont constituées de bicouches lipidiques qui forment des obstacles majeurs pour le cheminement d'une drogue vers son site d'action. Dans le cas d'une administration par voie orale, la drogue doit passer de l'intestin dans le sang (barrière intestinale), puis du sang dans un organe, où de nouvelles barrières existent (barrière hémato-encéphalique dans le cas du cerveau par exemple) ; enfin, elle doit le plus souvent pénétrer dans la cellule de l'individu ou du microorganisme pathogène en franchissant les barrières cellulaires. Ces étapes de transport et l'absorption sont dépendantes de facteurs comme la lipophilie, le pKa, la solubilité, et le poids moléculaire de la drogue. La présence d'atomes de fluor peut influencer sur ces paramètres [26a], cependant l'effet est rarement explicite, il est souvent difficile à préciser.

3.2.1 Lipophilie

La lipophilie d'une substance est souvent évalué par son $\log P_{\text{octanol}}$, le logarithme de son coefficient de partage entre l'octanol et l'eau, cette valeur reflète assez bien l'aptitude d'une molécule à franchir une membrane lipidique. Cependant un grand $\log P$ reflète aussi bien une forte lipophilie, qu'une grande hydrophobicité. Il est particulièrement important de noter que, contrairement aux molécules hydrocarbonées, dans le cas des composés fluorés il n'y a pas corrélation entre la lipophilie et l'hydrophobicité puisque les molécules fluorées sont à la fois lipophobes et hydrophobes (*cf.* chapitre 1).

En série aromatique, le remplacement d'atomes d'hydrogène par des atomes de fluor ou par des groupements fluoroalkyles s'accompagne de l'augmentation du $\log P$ [14a]. Les substituants CF_3 , OCF_3 , et SCF_3 sont les substituants les plus hydrophobes connus, ils sont très utilisés en agrochimie (*cf.* chapitre 1).

En série aliphatique, les données expérimentales sont beaucoup plus rares, la présence d'atomes de fluor n'augmente pas la lipophilie de la molécule,

TAB. 3.3 – $\log P$ de composés fluorés et non fluorés.

	$\log P$		$\log P$
C_6H_6	2,1	C_6H_5-F	2,3
$C_6H_5-CH_3$	2,1	$C_6H_5-CF_3$	3,0

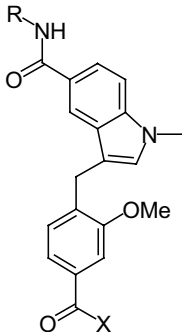
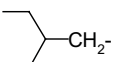
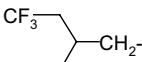
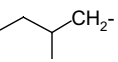
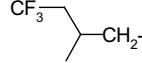
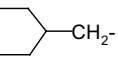
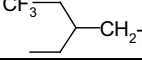
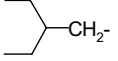
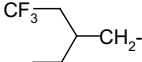
c'est l'hydrophobicité qui est augmentée. Cependant d'autres facteurs comme des liaisons hydrogène fortes ou l'augmentation du moment dipolaire peuvent diminuer l'hydrophobicité et rendre la molécule plus soluble ou faciliter sa pénétration.

À défaut des valeurs mesurées rarement disponibles, des valeurs calculées de $\log P$ sont souvent utilisées, elles sont calculées grâce à des logiciels disponibles commercialement. Cependant, des écarts relativement importants sont fréquents entre valeurs calculées et valeurs mesurées. Ils dépendent des paramètres et incréments utilisés par le logiciel, et une grande prudence est nécessaire dans l'usage des valeurs calculées de $\log P$, même à l'intérieur de séries homogènes. Ainsi l'examen des valeurs calculées de $\log P$ dans une série homogène d'antagonistes de leucotriènes indique que la substitution par des atomes de fluor diminuerait le $\log P$, et donc diminuerait la lipophilie. En fait, la mesure des $\log P$ montre que les valeurs calculées sont systématiquement majorées (de 0,6 à 1,2 unités de $\log$) dans le cas des composés non-fluorés, alors que la corrélation est bonne dans le cas des composés fluorés (tableau 3.4). Dans cet exemple, les composés fluorés sont légèrement plus lipophiles que les analogues non-fluorés [26b]. Cependant, la prudence s'impose, d'autres exemples font état de situation inverse : mauvaise corrélation pour les dérivés fluorés, bonne pour les non-fluorés.

3.2.2 pKa et solubilité

Un effet particulièrement important des atomes de fluor pour les propriétés d'absorption d'une molécule est l'effet sur le pKa des fonctions ionisables voisines. On sait que le processus d'absorption d'une drogue ionisable dépend des proportions et de la lipophilie respectives des espèces neutre et chargée. L'introduction d'atomes de fluor peut permettre de moduler le pKa et donc de limiter l'ionisation de la molécule au pH physiologique ($pH = 7,4$). Ainsi l'abaissement du pKa d'amines et d'hétérocycles azotés, par des substituants fluorés, peut être un facteur très important pour faciliter l'absorption, en particulier pour l'administration d'une drogue par voie orale. Les β -trifluorométhylamines ne sont pas protonées au pH physiologique ; l'*ortho* fluoration réduit d'une unité le pKa de phénols, d'anilines et d'acides benzoïques. L'effet sur des bases hétérocycliques, comme un imidazole, est encore plus important (figure 3.6) [27]. Cette diminution de la basicité est une des explications données pour expliquer la meilleure absorption cellulaire des 6-fluoroquinolones antibactériennes par rapport à leurs analogues non fluorés

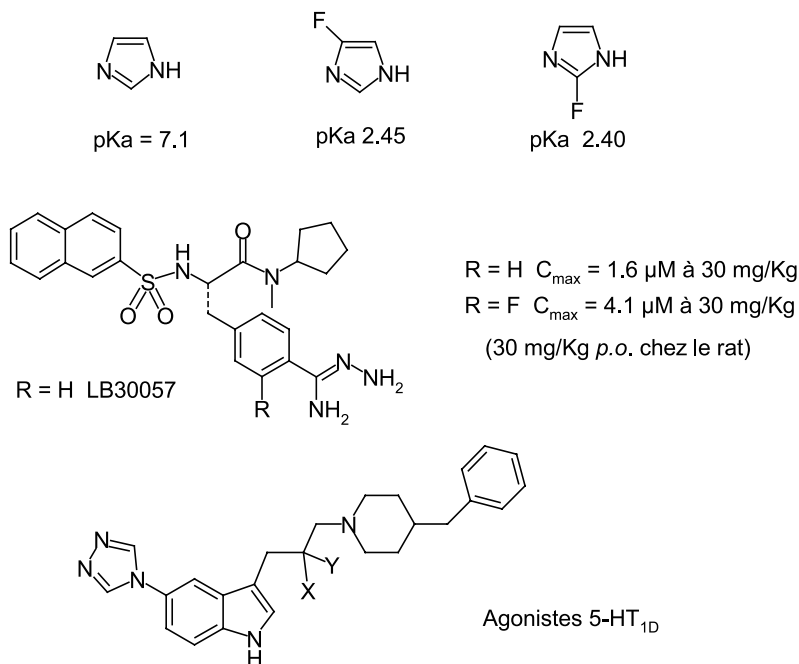
TAB. 3.4 – $\log P$ mesurées et calculées d'antagonistes de leucotriènes [26].

	R	X	$\log P$ (calc)	$\log P$ (mesuré)	Différence
		$\text{o-SO}_2\text{Tol}$	6.97	5.85	1.12
		$\text{o-SO}_2\text{Tol}$	6.38	6.18	0.20
		OH	5.58	4.86	0.72
		OH	4.99	5.12	- 0.13
		$\text{o-SO}_2\text{Tol}$	7.50	6.29	1.21
		$\text{o-SO}_2\text{Tol}$	6.91	6.45	0.46
		OH	6.11	5.42	0.69
		OH	5.52	5.53	- 0.01

(cf. chapitre 8) [28]. Un exemple intéressant concerne l'augmentation de l'absorption par voie orale d'inhibiteurs de la thrombine : sachant que l'absorption orale pouvait être augmentée en réduisant la basicité des fonctionnalités du substituant en P_1 , un atome de fluor a été introduit en position *ortho* de la fonction amidrazone. Cela a conduit à une augmentation du pic de concentration maximale sanguine après administration orale du composé chez le rat (figure 3.6) [29].

L'abaissement du pK_a provoqué par la présence d'atomes de fluor rend la protonation d'une fonction amine plus difficile. Cela peut diminuer l'affinité pour un récepteur [29b] ou au contraire faciliter une réaction enzymatique. C'est le cas, lorsque l'espèce non protonée est un meilleur substrat d'une enzyme que l'espèce protonée. Ainsi l'introduction d'atomes de fluor en β de phénéthylamines et de benzylamines accroît d'un facteur 4 la vitesse de la méthylation de la β, β -difluoroéthylamine par la *N*-méthyl transférase de poulmon de lapin [30].

Bien que n'étant pas relié directement à l'influence du pK_a , un exemple très intéressant montre la complexité des problèmes d'absorption, et donc de biodisponibilité. Il concerne des peptidyl fluorocétone, inhibiteurs de l'élastase neutrophile humaine (ENH) (figure 3.7). Une α -tripeptidyl



X	Y	pK _a	IC ₅₀	EC ₅₀	
H	H	9,7	0,3 nM	0,6 nM	<i>très faible biodisponibilité</i>
F	H	8,7	0,9 nM	0,9 nM	<i>biodisponibilité moyenne</i>
F	F	6,7	78 nM		<i>perte d'affinité due à la diminution du pK_a</i>

FIG. 3.6 – Influence d'atomes de fluor sur le pKa et sur l'absorption [27, 29].

trifluorométhylcétone, bien qu'excellent inhibiteur de l'ENH, est inactive par voie orale; en revanche, l'analogue pentafluoroéthylé, bien que légèrement moins actif *in vitro*, s'est révélé actif par voie orale. Des études de RMN ont montré que les degrés d'hydratation de ces peptidyl cétones CF₃ et C₂F₅ étaient différents : en solution dans un tampon salin la cétone CF₃ est totalement sous forme hydratée, alors que dans le cas du composé C₂F₅ les formes hydrate et cétone sont en équilibre. La forme hydrate est probablement défavorisée par l'encombrement stérique important du groupe C₂F₅ (*vide infra*), ainsi que par sa plus grande hydrophobicité. Cet exemple montre que la nature du groupe fluoroalkyle affecte fortement l'absorption et/ou l'élimination du principe actif *via* l'effet sur l'équilibre entre les formes cétone et hydrate (figure 3.7) [31].

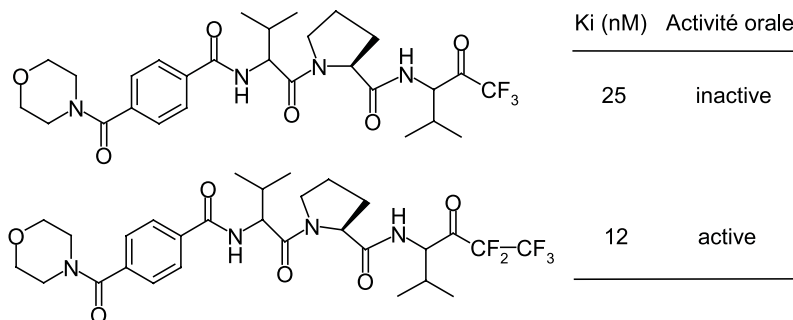


FIG. 3.7 – Influence d'un groupe fluoroalkyle sur l'inhibition de la ENH et l'activité de peptidyl fluoroalkylcétones [31].

On constate parfois que les composés substitués par peu d'atomes de fluor sont plus solubles dans l'eau que leurs analogues non fluorés [6]. Un exemple frappant est reporté sur la figure 3.8 [32]. Bien sûr, il serait abusif et aléatoire de vouloir généraliser cet effet.

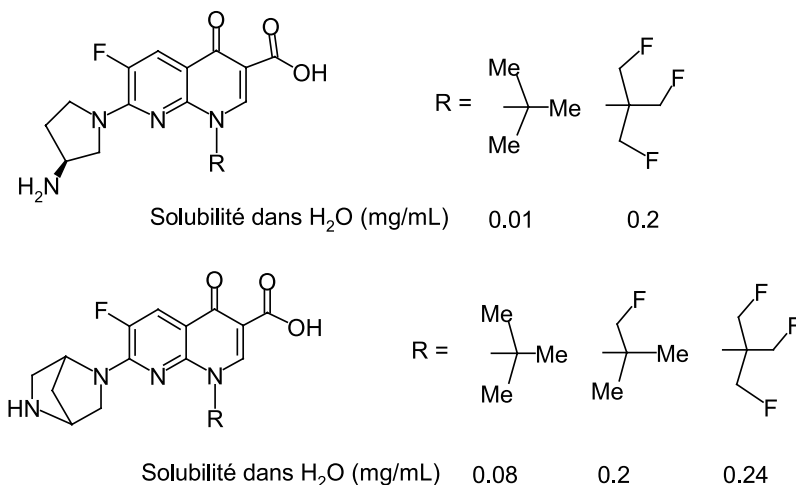


FIG. 3.8 – Solubilité dans l'eau de fluoroquinolones (fluoronaphthyridine) antibactériennes [32].

3.3 Métabolisme

L'introduction de fluor dans une molécule peut être utilisée pour modifier les voies et les vitesses de métabolisme dans le but d'allonger la demi-vie

plasmatique ou d'éviter la formation de métabolites toxiques. Les propriétés de l'atome de fluor, en particulier ses effets électroniques interviennent sur les biotransformations conduisant à la clairance, c'est à dire l'élimination du principe actif de l'organisme, de manière différente selon que les divers processus métaboliques impliqués : oxydatif, électrophile ou nucléophile.

3.3.1 Métabolisme oxydatif

Le ralentissement du métabolisme oxydatif est une des raisons les plus fréquentes d'introduire un ou des atomes de fluor dans une molécule tête de série, en vue d'obtenir un médicament. Cette approche a fait largement ses preuves dans de nombreuses classes thérapeutiques, elle est ainsi le plus souvent utilisée pour « bloquer » des sites d'oxydation de noyaux aromatiques. L'hydroxylation d'un noyau aromatique est en effet souvent la première étape de la détoxification d'une substance exogène (figure 3.9). Bien que d'autres substituants électroattracteurs puissent jouer le même rôle, le fluor, ou le groupe CF_3 , a l'avantage de pouvoir apporter d'autres effets bénéfiques et ne pas engendrer de trop fortes perturbations (*vide supra*).

Les nombreuses butyrophénones et les diphenylbutylamines neuroleptiques sont des exemples classiques de cette stratégie (*cf.* chapitre 8) [27].

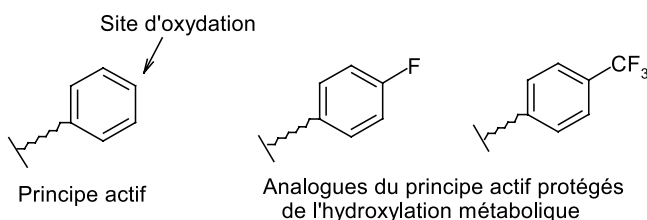


FIG. 3.9 – Oxydation biologique d'un noyau aromatique.

La stabilité vis-à-vis des processus oxydatifs est généralement attribuée à la force de la liaison C-F, plus importante que celle de la liaison C-H (*cf.* chapitre 1). Cependant, les oxydations biologiques n'impliquent pas l'homolyse isolée d'une liaison C-F ou C-H, et donc ne peuvent être corrélées directement à la force de liaison. Il semble donc plus judicieux d'invoquer la difficile formation de la liaison O-F pour expliquer la protection vis-à-vis de l'hydroxylation du carbone *ipso* [1]. Les groupements fluoroalkylés tels que CF_2 , CF_3 , C_2F_5 , etc. présentent une inertie quasi totale à l'oxydation, ils peuvent avantageusement remplacer un groupe alkyle pour éviter le métabolisme oxydatif. Généralement la métabolisation de la molécule emprunte alors des mécanismes alternatifs sur d'autres positions, évitant l'attaque du voisinage de l'atome de fluor (figure 3.10) [33].

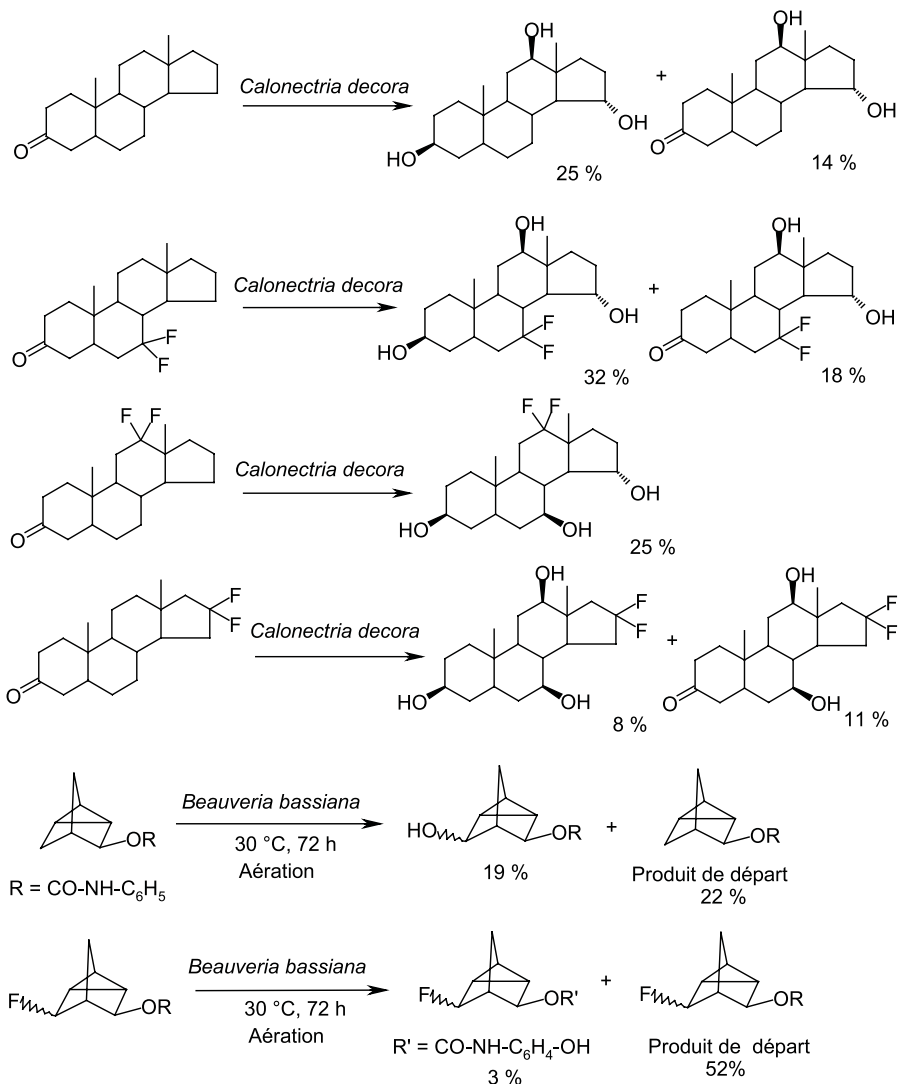


FIG. 3.10 – Influence de la présence d'atome de fluor sur l'hydroxylation microbienne [33b,c].

La protection apportée par les groupes fluoroalkyles s'étend également aux atomes de carbone adjacents, et parfois même aux atomes d'hydrogène portés par un carbone β (figure 3.10). La plupart des oxydations de liaisons C-H sp^3 , implique des enzymes à cytochrome P450 faisant intervenir des intermédiaires radical-cations. La déficience électronique liée au développement du complexe $C\cdots H\cdots O-Fe^{IV}$ est contrariée par l'effet électroattracteur du groupe

fluoroalkyle [1]. De plus, l'accès stérique au centre actif joue également un rôle, il participe à l'effet protecteur des groupes fluoroalkyles [33a].

On peut citer comme exemples, outre ceux de la figure 3.10 :

- la substitution en position 2 par un fluor protège la position 3 du Fluparoxan, un antagoniste α_2 , de l'hydroxylation métabolique, tout en restaurant une bonne affinité avec le récepteur, qui est perdue dans le cas d'une fluoration en position 1 (figure 3.11) [27] ;

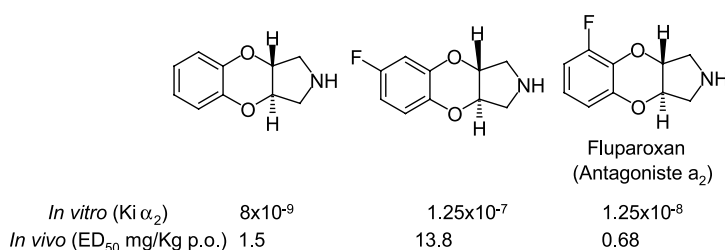
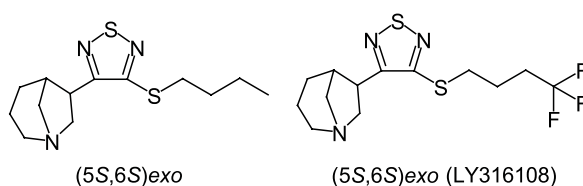


FIG. 3.11 – Activité *in vitro* et *in vivo* du Fluparoxan antagoniste α_2 [27].

- la présence du groupe CF_3 dans le composé représenté sur la figure 3.12 protège la chaîne latérale de l'oxydation métabolique lors du premier passage hépatique, la concentration plasmatique de cet analgésique muscarinique est fortement accrue. Le groupe CF_3 a par ailleurs une influence très positive sur la sélectivité de l'effet pharmacologique recherché sur le transit gastrointestinal [34].



Activité analgésique (Affinité pour le récepteur M et activité analgésique *in vivo* (souris))

Ki (nM)	0,45	0,40
ED ₅₀ (mg/Kg)	0,19	0,10
Concentration plasmatique (ng/Kg) (après 1 h, traitement oral 30 mg/Kg)	21	805

FIG. 3.12 – Augmentation de la concentration plasmatique par le ralentissement du métabolisme oxydatif d'un analgésique muscarinique [34].

Un second objectif particulièrement important en chimie médicinale est de ralentir ou de limiter le métabolisme oxydatif conduisant à la formation d'espèces réactives (époxydes, quinone-imines, etc.) souvent source de toxicité. Ainsi, la métabolisation de l'halothane, le premier anesthésique général moderne, conduit à des métabolites hépatotoxiques provoquant une proportion importante d'hépatites. Ces hépatites sévères résultent de l'oxydation du carbone non fluoré qui conduit à la formation de chlorure de trifluoroacétyle, qui peut réagir avec des protéines pour conduire à des adduits immunotoxiques (*cf.* chapitre 8, figure 8.60) [35, 36]. Le remplacement des atomes de brome ou de chlore par des atomes de fluor supplémentaires a conduit à de nouvelles familles de composés excrétés préférentiellement par voie pulmonaire, qui ne subissent qu'un taux de métabolisation très faible (1 à 3 %) (*cf.* chapitre 8) [36, 37].

3.3.2 Métabolisme hydrolytique

La présence d'atomes de fluor ne protège pas seulement une molécule du métabolisme oxydatif, mais peut également la protéger de la protéolyse, en défavorisant la formation d'espèces cationiques intermédiaires de cette protéolyse. Ceci est particulièrement important pour les principes actifs sensibles au milieu acide, difficilement administrable par voie orale du fait du pH stomacal très acide.

Un exemple de cette approche est la modification du ddI (2',3'-dideoxyinosine), un inhibiteur de la transcriptase inverse du VIH (RT-VIH), qui a une demi-vie à pH 1 de seulement 30 secondes (à 37 °C). Des formulations galéniques ont permis de contourner le problème et de permettre l'administration par voie orale. L'alternative chimique a été d'introduire un atome de fluor en 2'β pour déstabiliser l'ion alcoycarbénium intermédiaire de la protéolyse (figure 3.13) [38]. L'analogue fluoré est effectivement stable en milieu acide tout en conservant l'activité *in vitro* contre le virus ; cependant d'autres problèmes semblent empêcher le développement clinique [1, 38a].

Un second exemple concerne des agonistes fluorés de la prostacycline (*cf.* chapitre 4). L'instabilité de la prostacycline en milieu physiologique, liée à la présence de la fonction éther d'énol, est si importante ($t_{1/2} = 5\text{--}10$ min à pH 7,4 à 37 °C) que ses propriétés de vasodilatateur et d'anti-agrégant plaquettaire ne sont pas exploitables. L'introduction d'atomes de fluor en β de la double liaison énoïque a conduit à des composés qui possèdent une bonne stabilité métabolique tout en conservant la forte activité inhibitrice de l'agrégation plaquettaire (figure 3.14) [39]. La protéolyse est ralentie par la difficile protonation de l'éther d'énol en un ion alcoycarbénium déstabilisé par le groupe CF₂ [40].

Un troisième exemple de cette approche concernant des dérivés de l'artémisinine sera développé dans le chapitre 4 (analogues fluorés de produits naturels).

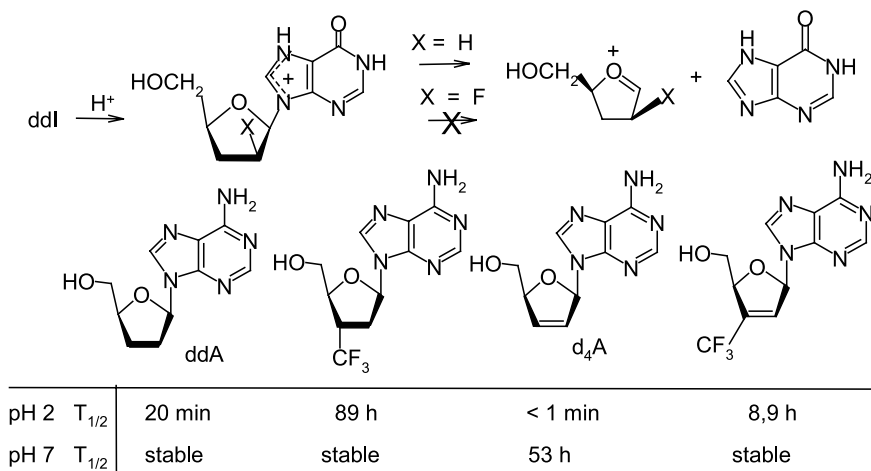


FIG. 3.13 – Effet de la fluoration de la stabilité du ddI et de dérivés du ddA vis-à-vis des acides [1, 38a].

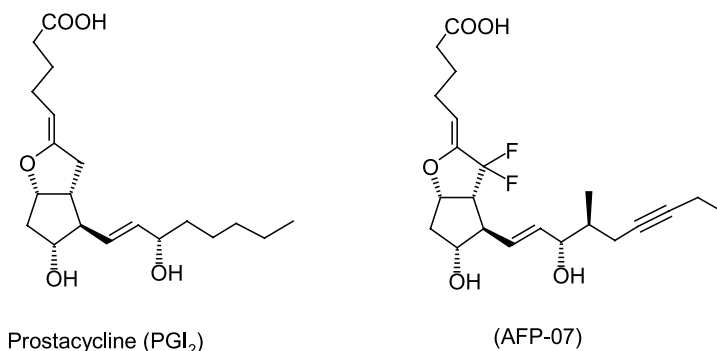


FIG. 3.14 – Augmentation de la stabilité hydrolytique par fluoration de dérivés de prostaglandines [39].

En résumé, on peut dire que la présence d'atomes de fluor dans une molécule augmente globalement ses capacités à résister au métabolisme, et à engendrer des métabolites électrophiles toxiques. Une conséquence fréquente est la toxicité moindre de la drogue fluorée par rapport à la drogue non fluorée parente ; un exemple démonstratif est celui des anesthésiques généraux volatils. Cette effet va à l'encontre d'un sentiment fréquent qui associe fluor et toxicité, probablement dû à la mauvaise renommée, bien méritée, de l'acide monofluoroacétique. Or très généralement les atomes de fluor présent dans une molécule sont excrétés en phase ultime à l'état de fluorures alcalins ou de sels de l'acide trifluoroacétique.

3.4 Modification de la réactivité chimique : conception d'inhibiteurs d'enzymes

Les modifications de la réactivité chimique engendrée par la présence d'atomes de fluor dans une molécule sont liées à trois facteurs : la force de la liaison C-F, le caractère électroattracteur des substituants fluorés, et la perte possible d'ion fluorure ou de HF dans les processus de β -élimination. Sur ces bases et sachant que l'atome de fluor peut mimer stériquement et électroniquement d'autres fonctions, différentes stratégies de conception d'inhibiteurs d'enzymes ont été élaborées. Nous présenterons ici les lignes directrices des conceptions d'inhibiteurs basées sur les propriétés de l'atome de fluor. L'inhibition d'enzymes par des composés fluorés est détaillée chapitre 7.

3.4.1 Inhibiteurs analogues de substrats

Un atome de fluor peut mimer stériquement un hydrogène, et stéréo-électroniquement un hydroxyle, en présentant des interactions favorables comparable pour l'affinité avec le site actif de l'enzyme : interaction dipôle-dipôle, renforcement des liaisons hydrogène (*vide supra*), etc. D'autres groupements fluorés sont utilisés ou proposés pour mimer d'autres fonctions (figure 3.15).

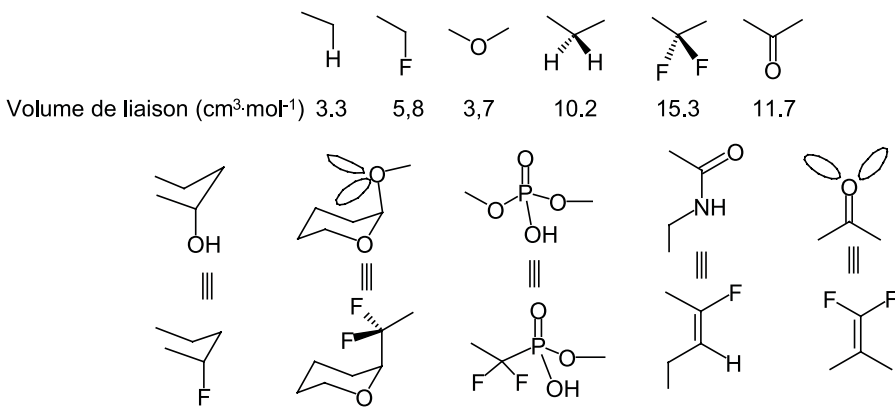


FIG. 3.15 – Mimes fluorés de groupes fonctionnels, et volume de liaison de quelques éléments fonctionnels.

Ainsi, les monofluoroalcènes sont des isostères non hydrolysables de la liaison peptidique, ils sont utilisés comme unités peptidomimétiques pour la conception d'inhibiteurs de protéases [41,42]. Ce type d'isostère rigide de la liaison peptidique peut faciliter le contrôle conformationnel *cis/trans* du fragment dipeptidique qu'il remplace. Une double liaison mime convenablement sur le plan stérique, la longueur de liaison et les angles de la liaison peptidique sont comparable, l'atome de fluor complète l'analogie sur le plan électronique

(cf. chapitre 7). Cette approche a été développée dans le cas des fragments prolylamides, en vue de mimer la conformation transoïde de la liaison peptidique (cf. chapitre 5).

Les fluorophosphonates, les fluoro-*C*-glycosides et les difluoro-*C*-disaccharides peuvent servir de mimes stables et non-hydrolysables de phosphates, d'un sulfates ou l'oxygène anomère d'un carbohydrate lorsque un groupement CF_2 remplace l'atome d'oxygène de ces fonctions.

Les difluorophosphonates ont fait l'objet d'un grand nombre d'études du fait de leurs applications potentielles pour l'inhibition de nombreuses phosphatases et kinases [43, 44]. Grâce aux atomes de fluor, l'électronégativité perdue par le remplacement de l'atome d'oxygène par le CH_2 est récupérée (figure 3.16).

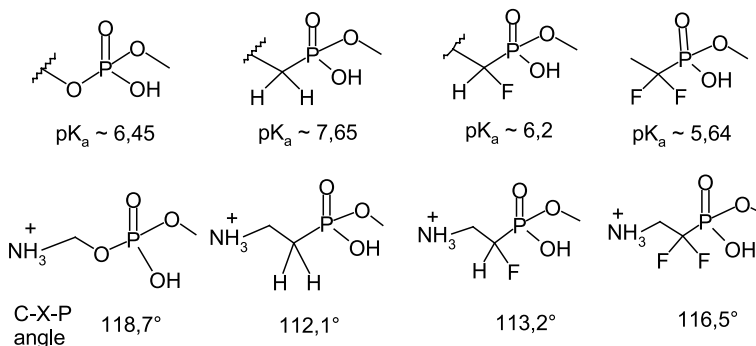


FIG. 3.16 – Acidité de phosphates/phosphonates, et angles C-X-P [7].

Sur le plan de l'acidité, c'est le monofluorophosphonate qui se rapproche le plus du phosphate parent (figure 3.16) ; ainsi s'explique les meilleurs résultats fréquemment obtenus sur le plan de l'inhibition avec les monofluorophosphonates par rapport aux difluorophosphonates (cf. chapitre 7). En revanche, sur le plan des angles de liaison, le difluorophosphonate est un meilleur mime que le monofluorophosphonate (figure 3.16). Cependant le remplacement de l'oxygène par le groupe CF_2 a un impact stérique, les atomes de fluor sont en effet localisés dans l'espace normalement occupé par les paires libres de l'oxygène.

Le remplacement de l'oxygène anomère de *C*-glycosides et de *C*-disaccharides par un groupe $-\text{CF}_2-$ conduit à des difluoro-*C*-glycosides, difluoro-*C*-disaccharides et difluoro-*C*-glycopeptides ; ces composés hydrolytiquement stables ont été synthétisés, mais leur utilisation en tant qu'inhibiteurs ne semble pas avoir reçu de véritable validation biologique [45–48].

3.4.2 Inhibition par stabilisation ou déstabilisation d'intermédiaires de processus biologiques

3.4.2.1 Stabilisation des formes tétraédriques des cétones fluoroalkylées

La présence d'un groupe fluoroalkyle en α d'un carbonyle augmente fortement l'électrophilie et donc la réactivité du carbonyle vis-à-vis de nucléophile. Les intermédiaires tétraédriques anioniques sont stabilisés par le groupe électro-attracteur Rf [49–51]. Ce phénomène est illustré par l'aptitude des fluorocétones à donner des hydrates stables en milieu aqueux (figure 3.17).

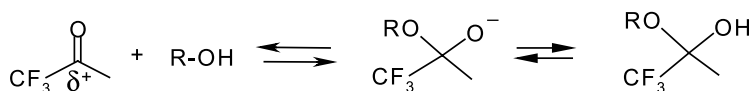


FIG. 3.17 – Stabilité des formes hémicétaliques tétraédriques des trifluorométhylcétones.

Ces adduits hémicétaliques sont de très bons mimes de l'état de transition tétraédrique impliqué dans l'hydrolyse enzymatique de la liaison ester ou de la liaison peptidique. L'entité nucléophile qui s'additionne sur le carbonyle activé de la fluorocétone peut être le nucléophile réactif du site actif de l'enzyme, par exemple l'hydroxyle d'une sérine d'une enzyme à sérine. L'intermédiaire tétraédrique formé avec l'enzyme est très stable, l'équilibre ne peut être déplacé, l'enzyme n'est donc pas régénérée, l'enzyme est inhibée par la fluoro cétone (figure 3.18) [52].

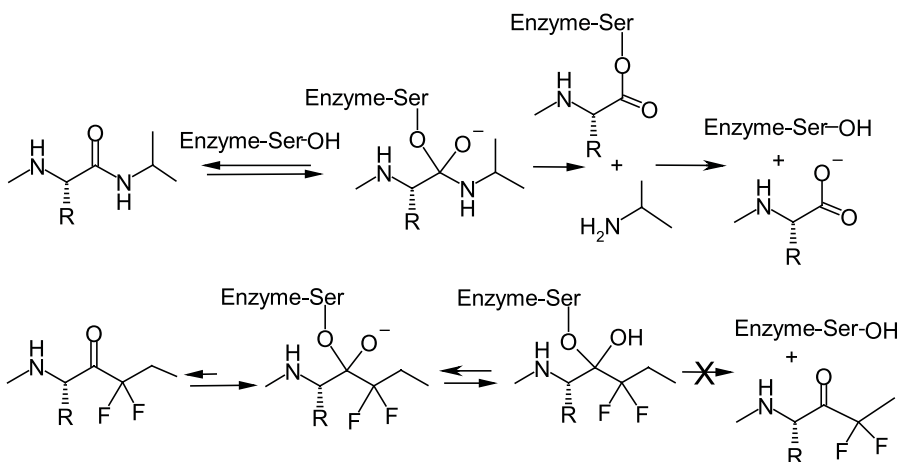


FIG. 3.18 – Inhibition d'une protéase à sérine par une α -amido trifluorométhylcétone.

Les di- et trifluorométhylcétones inhibent un grand nombre d'estérases et de protéases avec des constantes d'inhibition souvent extrêmement fortes (*cf.* chapitre 7). Bien que la cétone fluorée soit liée d'une façon covalente avec le résidu nucléophile de l'enzyme, l'inhibition est cependant réversible, l'inhibiteur pourrait être déplacé par un autre nucléophile. La nature covalente des interactions et la structure tétraédrique de l'adduit ont été démontrées par des études cinétiques, des expériences de RMN, et par la diffraction des rayons X de complexes enzyme-substrat [51, 53, 54].

Les liaisons hydrogène des NH amidiques de la cavité du site actif avec l'oxyanion accroissent le pKa de cet oxyanion de plusieurs unités [51] ; ce qui contribue à la grande stabilité de l'adduit (figure 3.19) ; ces diverses raisons expliquent les constantes d'inhibition très fortes observées avec ce type d'inhibiteur réversible.

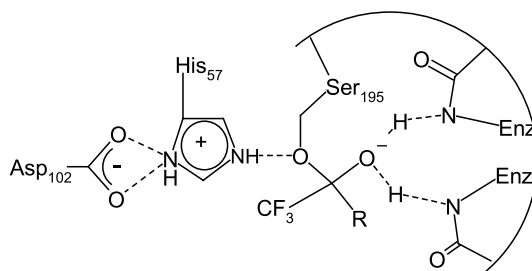


FIG. 3.19 – Cétones fluorées, analogues de l'état de transition d'un inhibiteur de chymotrypsine [51].

3.4.2.2 Déstabilisation d'intermédiaires cationiques

On peut utiliser le caractère électronégatif d'un substituant fluoré pour défavoriser le développement de la charge positive dans un processus biologique impliquant un état de transition chargé positivement. Cette approche a été utilisée pour des études mécanistiques sur les transferts de farnésyle par les enzymes impliquées dans la synthèse des isoprénoïdes. La présence d'atomes de fluor réduit considérablement les vitesses de transfert du pyrophosphate d'isopentényle aussi bien par la farnésyle diphosphate synthase (FPPase), que par la protéine farnésyltransférase (PFTase) (*cf.* chapitre 7) [55].

Des inhibiteurs irréversibles de glycosyl transférases ont également été conçus en se basant sur la déstabilisation d'un ion alkoxy carbénium par un substituant fluoré. La formation de l'ion alkoxy carbénium, étant énergétiquement trop difficile, l'élimination d'un groupe partant à partir de l'intermédiaire formé par addition de l'enzyme sur le pseudo-substrat fluoré devient impossible (*cf.* chapitre 7).

3.4.3 Inhibition irréversible liée au départ d'ion fluorure : concept de substrats-suicides

La réaction d'élimination (E_{1CB}) d'un groupe partant en β d'un centre anionique est une réaction bien connue en chimie organique, communément appelée β -élimination. La facile formation des cétones α, β -éthyléniques à partir des β -chlorocétones en est un exemple classique. En fait, la présence d'une charge négative n'est pas nécessaire, un simple développement de charge suffit souvent pour initier la réaction. Bien que l'anion fluorure ne soit pas un bon nucléofuge à cause de la grande force de la liaison C-F, les cétones, imines et esters β -fluorés donnent facilement cette réaction de β -élimination (figure 3.20). Le processus de β -élimination reste efficace dans le cas des composés CF_2 et CF_3 , bien que la liaison C-F soit plus forte. En effet, les atomes de fluor rendent plus acide le proton en α , ce qui facilite la formation de l'anion qui est la force motrice de la réaction.

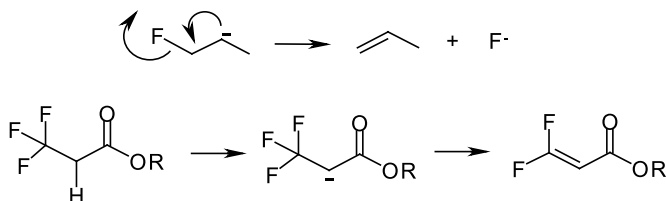


FIG. 3.20 – Le fluor dans les réactions de β -élimination.

Bien que facilitée par l'augmentation de l'acidité des hydrogènes β apportée par les atomes de fluor [56], les réactions de β -élimination ne sont véritablement efficaces dans les conditions biologiques qu'en présence d'un groupement électroattracteur (carbonyle, phényle). La présence d'un tel groupement électroattracteur est importante, car le produit d'élimination résultant de la perte d'ion fluorure est alors un accepteur de Michael, d'autant plus réactif que un ou plusieurs atomes de fluor seront présents sur la double liaison (figure 3.20). Ainsi, la perte d'un ion fluorure à partir d'un β -fluoro amino acide conduit à un accepteur de Michael très réactif. Si ce composé est reconnu par des enzymes qui utilisent des amino acides comme substrats, comme les enzymes à phosphate de pyridoxal, l'accepteur de Michael formé pourra additionner irréversiblement un nucléophile du site actif de l'enzyme, et donc l'inhiber (figure 3.21). Les mécanismes d'inhibition, souvent plus complexes, seront détaillés dans le chapitre 7 [57,58].

Le fait que le fluor soit un moins bon nucléofuge que le chlore ou le brome, à cause de la plus grande force de la liaison C-F comparée à celles des autres halogènes, procurent un grand avantage aux composés fluorés qui justifient leur choix pour la mise en œuvre de ce type d'inhibition : ce sont de mauvais réactifs alkylants et sont stables en milieu aqueux ou nucléophile. Ainsi, un

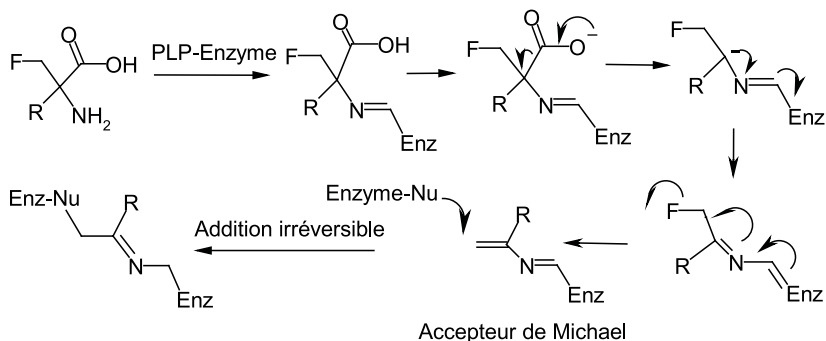


FIG. 3.21 – Principe de l'inhibition d'une enzyme basée sur l'élimination d'un ion fluorure et formation d'un accepteur de Michael.

dérivé fluoré activé sera stable en milieu physiologique, il n'interagira pas avec les nombreux nucléophiles du milieu et n'alkylera pas d'une façon non spécifique des sites nucléophiles de l'enzyme, contrairement aux analogues chlorés qui sont le plus souvent des marqueurs d'affinité non spécifiques.

Bibliographie

- [1] P.N. Edwards in *Uses of Fluorine in Chemotherapy*, in *Organofluorine chemistry*, R.E. Banks et al. Eds., pp. 501-541, Plenum Press, N.Y., 1994.
- [2] *Organofluorine Compounds in Medicinal and Biomedical Applications*, R. Filler, Y. Kobayashi, L. Yagupolskii Eds., Elsevier Amsterdam 1993.
- [3] *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, I. Ojima, R. Mc Carthy, J. Welch Eds., ACS Symp. Ser. 639, ACS, Washington D.C., 1996.
- [4] a) K.L. Kirk *Biochemistry of Halogenated Organic Compounds, Biochemistry of the elements*, Vol. 9B, Plenum, N.Y. 1991.
 b) G. Bott, L.D. Field, S. Sternhell *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3618.
 c) T. Nagai, G. Nishioka, M. Koyama, A. Ando, T. Miki, I. Kumadaki *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 233.
- [5] M. Schlosser, D. Michel *Tetrahedron* **1996**, 52, 99.
- [6] S.P. Götzö, D. Seebach, J.J. Sanglier *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2533.
- [7] D. O'Hagan, H.S. Rzepa. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 645.
- [8] K.B. Wiberg *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 229.
- [9] a) M. Tavasli, D. O'Hagan, C. Pearson, M.C. Petty *J.C.S. Chem. Commun.* **2002**, 1226.
 b) D.C. Lankin, G.L. Grunenwald, A. Romero, I.Y. Oren, J.P. Snyder *Org. Lett.* **2002**, 4, 3557.
- [10] a) C.R.S. Briggs, D. O'Hagan, J.A.K. Howard, D.S. Yufit *J. Fluorine Chem.* **2003**, 119, 9.

- b) C.R.S. Briggs, D. O'Hagan, H.S. Rzepa, A.M.Z. Slawin *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 19.
- c) C.R.S. Briggs, M.J. Allen, D. O'Hagan, D.J. Tozeur, A.M.Z. Slawin, A.E. Goeta, J.A.K. Howard *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 732.
- [11] T. Iimori, Y. Murai, Y. Wakizaka, Y. Ohtsuka, S. Ohuchi, Y. Kodama, T. Oishi *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 775.
- [12] J.D. Dunitz, R. Taylor *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 89.
- [13] J.A.K. Howard, V.J. Hoy, D. O'Hagan, G.T. Smith *Tetrahedron* **1996**, 52, 12613.
- [14] a) J.C. Biffinger, H.W. Kim, S.G. DiMugno *ChemBioChem.* **2004**, 5, 622.
- b) L. Shimon, J.P. Glusker *Struct. Chem.* **1994**, 5, 383.
- [15] P. Murray-Rust, W.C. Stallings, C.T. Monti, K.R. Preston, Gluster, J. Am. Chem. Soc. **1983**, 105, 3206.
- [16] L.H. Takashashi, R. Radhakrishnan, R.E. Rosenfield, E.F. Meyer, D.A. Trainor *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3368.
- [17] I. Li de la Sierra, E. Papamichael, C. Sakarellos, J.L. Dimicoli, T. Prangé *J. Mol. Recogn.* **1990**, 3, 36.
- [18] M.R. Groves, Z.J. Yao, P.P. Roller, T.R. Burke Jr, D. Barford *Biochemistry* **1998**, 37, 17773.
- [19] a) J. Parsch, J.E. Engels *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5664.
- b) J.A. Olsen, D.W. Banner, P. Seiler, U.O. Sander, A. d'Arcy, M. Stihle, K. Muller, F. Diederich *Angew. Chem. Int.* **2003**, 42, 2507.
- [20] G. Haufe, T.C. Rosen, O.G.J. Meyer, R. Frohlich, K. Rissanen *J. Fluorine Chem.* **2002**, 114, 189.
- [21] J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon in *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry* ACS Symposium Series 639, I. Ojima, J. McCarthy, J.T. Welch Eds., ACS, Washington, 1996, pp. 59-72.
- [22] J.A. Erickson, J.I. McLoughlin *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1626.
- [23] A.S. Evers, B.A. Berkowitz, D.A. d'Avignon *Nature* **1987**, 328, 157.
- [24] N.P. Franks, W.R. Lieb *Science* **1991**, 254, 427.
- [25] B. Harris, E. Moody, P. Skolnick *European J. Pharmacol.* **1992**, 217, 215.
- [26] a) G. Gerebtzoff, X. Li-Blatter, H. Fischer, A. Frentzel, A. Seelig *ChemBioChem* **2004**, 5, 674.
- b) R.T. Jacobs, P.R. Bernstein, L.A. Cronk, E.P. Vacek, L.F. Newcomb, D. Aharony, C.K. Buckner, E.J. Kusner *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1282.
- [27] A.B. McElroy in *Application of Fluorine in Medicinal Chemistry* Paper n° 4 in Fluorine in Medicine in the 21st century, E. Banks, K.C. Lowe Eds., 1994, Manchester.
- [28] D.T.W. Chu, P.B. Fernandes *Antimicrob. Agents and Chemother.* **1989**, 33, 1667.

- [29] a) Koo Lee, Won-Hyuk Jung, Sang Yeul Hwang, Sung-Hack Lee *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2483.
b) H.J. Bölm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl *ChemBioChem* **2004**, 5, 637
- [30] R.W. Fuller, B.W. Roush *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.* **1975**, 10, 735.
- [31] M.R. Angelastro, L.E. Baugh, P. Bey, J.P. Burkhart, T.M. Chen, S.L. Durham, C.M. Hare, E.W. Huber, M.J. Janusz, J.R. Koehl, A.L. Marquart, S. Mehdi, N.P. Peet *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4538.
- [32] P. Remuzon, D. Bouzard, P. Di Cesare, M. Essiz, J.P. Jacquet, J.R. Kiechel, B. Ledoussal, R.E. Kessler, J. Fung-Tome *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 29.
- [33] a) J. Legros, B. Crousse, M. Maruta, D. Bonnet-Delpon, J.P. Bégué *Tetrahedron* **2002**, 58, 4067.
b) T.G.C. Bird, P.M. Fredericks, E.R.H. Jones, G.D. Meakins *J. Chem. soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 750.
c) G. Haufe, D. Wölker *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2159.
- [34] C.H. Mitch, T.J. Brown, F.P. Bymaster, D.O. Calligaro, D. Dieckman, L. Merrit, S.C. Peters, S.J. Quimby, H.E. Shannon, L.A. Shipley, J.S. Ward, K. Hansen, P.H. Olesen, P. Sauerberg, M.J. Sheardown, M.D.B. Sweedberg, P. Suzdak, B. Greenwood *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 538.
- [35] National Halothane Study *J. Am. Med. Assoc.* **1966**, 197, 121.
- [36] B.K. Park, N.R. Kitteringham *Drug. Metabolism Rev.* **1994**, 26, 605.
- [37] B.A. Hitt, R.I. Mazze, M.J. Cousins, H.N. Edmunds, G.A. Barr, J.R. Trudell *Anesthesiology* **1974**, 40, 62.
- [38] a) H. Ford Jr, M.A. Siddiqui, J.S. Driscoll, V.E. Marquez, J.A. Kelley, H. Mitsuya, T. Shirasaka *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1189.
b) F. Jeannot, C. Mathé, G. Gosselin *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2001**, 20, 755.
- [39] C.S. Chang, M. Negishi, T. Nakano, Y. Morizawa, Y. Matsumura, A. Ichikawa *Prostaglandins* **1997**, 53, 83.
- [40] J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, F. Benayoud, T.T. Tidwell, R.A. Cox, A. Allen *Gazz. Chim. Ital.* **1995**, 125, 399.
- [41] T. Allmendiger, E. Felder, E. Hungerbuehler in *Selective Fluorination in Organic and Bioorganic Chemistry*, ACS Symp. Ser. 456, J.T. Welch Ed., ACS, Washington DC, 1991, pp. 186-195.
- [42] J.T. Welch, J. Lin, L.G. Boros, B. De Corte, K. Begmann, R. Gimi in *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, ACS Symp. Ser. 639, I. Ojima, J. McCarthy, J.T. Welch Eds., ACS, Washington DC, 1996, pp. 129-142.
- [43] G.M. Blackburn, D.L. Jakemen, A.J. Ivory, M.P. Williamson *Bioor. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 2573.
- [44] G.M. Blackburn *Chem. Ind. (London)* **1981**, 134.

- [45] S. Marcotte, F. d'Hooge, S. Ramadas, C. Feasson, X. Pannecoucke, J.C. Quirion *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5879.
- [46] H. Berber, T. Brigaud, O. Lefebvre, R. Plantier-Royon, C. Portella *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 903.
- [47] T.F. Herpin, W.B. Motherwell, M.J. Tozer *Tetrahedron: Asymmetry.* **1994**, 5, 2269.
- [48] T.F. Herpin, W.B. Motherwell, M.J. Tozer *Chem. Commun.* **1997**, 923.
- [49] H.P. Braendlin. E.T. McBee in *Advances in Fluorine Chemistry*, M. Stacey, J.C. Tatlow, A.G. Sharp Eds., Vol. 3 Butterworths, London, 1993, p. 1.
- [50] J.P. Guthrie *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 898.
- [51] T.C. Liang, R.H. Abeles *Biochemistry* **1987**, 26, 7603.
- [52] M.H. Gelb, J.P. Svaren, R.H. Abeles *Biochemistry* **1985**, 24, 1813.
- [53] L.H. Takahashi, R. Radhakrishnan, R.E. Rosenfield, E.F. Meyer, D.A. Trainor, M. Stein *J. Mol. Biol.* **1988**, 201, 423.
- [54] K. Brady, A. Wei, D. Ringe, R.H. Abeles *Biochemistry* **1990**, 29, 7600.
- [55] C.D. Poulter in *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, I. Ojima, R. Mc Carthy, J. Welch Eds., ACS Books, ACS, Washington DC, 1996, pp. 158-168.
- [56] M. Hudlicky in *Chemistry of Organic Fluorine Compounds*, (2nd Edition), Ellis Horwood, Chitester, 1992, p. 548.
- [57] J. Kollonitsch, A. Patchett, S. Marburg, A. Maycock, L. Perkin, G. Doldouras, D. Duggan, S. Aster *Nature* **1978**, 274 , 906.
- [58] a) E. Wang, C. Walsh *Biochemistry* **1978**, 17, 1313.
b) *ibidem* **1981**, 20, 7539.

Chapitre 4

Analogues fluorés de produits naturels

CE CHAPITRE EST CONSACRÉ aux dérivés et analogues fluorés de produits naturels. Les aminoacides et peptides et les composés saccharidiques fluorés sont l'objet des chapitres 5 et 6. Nous reporterons des exemples significatifs, pris parmi les grandes familles de composés naturels. Non exhaustif, ce chapitre privilégie largement les travaux réalisés dans une problématique d'applications biologiques ou de chimie médicinale.

Alors que de nombreux médicaments fluorés sont des molécules possédant des atomes de fluor portés par des noyaux aromatiques (*cf.* chapitre 8), dans les analogues fluorés de produits naturels les atomes de fluor sont le plus souvent portés par des carbones aliphatiques. Les synthèses sont souvent beaucoup plus difficiles et ont nécessité des mises au point originales utilisant les progrès les plus récents des méthodologies de synthèse en chimie du fluor. Ainsi ces progrès synthétiques ont permis des résultats remarquables sur le plan des applications thérapeutiques.

4.1 Produits fluorés d'origine naturelle

Le fluor est, sous forme de fluorure minéral, l'halogène le plus abondant dans l'écorce terrestre. D'une façon surprenante, moins d'une quinzaine de métabolites secondaires, dont une moitié sont des homologues ω -fluorés d'acides gras, ont été isolés de plantes [1].

Contrairement à la plupart des autres végétaux, seules certaines plantes d'Afrique, d'Amérique du Sud et d'Australie sont capables de biosynthétiser le **fluoroacétate**, et de l'emmagasiner à des concentrations relativement importantes, alors que ce puissant inhibiteur du cycle respiratoire de Krebs est très toxique pour de nombreux systèmes vivants. Certaines espèces d'animaux, vivant dans les régions où ces plantes sont endémiques, ont développé

une résistance au fluoroacétate. Ces animaux peuvent être 50 à 150 fois plus tolérants au fluoroacétate que les espèces vivant en zone non-endémique [2]. Les bases biochimiques de cette résistance ne sont toujours pas élucidées. Le fluoroacétate est également biosynthétisé dans des cultures de bactéries (*Streptomyces cattleya*) réalisées en présence d'ions fluorures [3].

Parmi les métabolites secondaires fluorés, on peut citer (figure 4.1) :

Le fluorocitrate, responsable de la toxicité du fluoroacétate (*cf.* chapitre 7), résulte de la conversion *in vivo* du fluoroacétate en fluorocitrate. La condensation de fluoroacétyl-CoA avec l'oxaloacétate est catalysée par la citrate synthétase, enzyme qui normalement incorpore l'acétyl-CoA dans le cycle de l'acide citrique [1, 4].

Des acides gras ω -fluorés à longue chaîne, l'acide ω -fluorooléique par exemple, sont présents dans certaines plantes africaines. Ils résultent d'un précurseur commun, le fluoroacétyl-CoA, qui serait utilisé à la place de l'acétyl-CoA lors de la première étape de la synthèse des acides gras qui implique la protéine transporteur d'acylmalonyl (malonyl-ACP).

La nucléocidine, un nucléoside, a été isolée de cultures de *Streptomyces clavus*, une bactérie du sol qui a été trouvée en Inde. Il s'agit d'un nucléoside d'une structure intrigante. Elle possède un atome de fluor en position 4' du cycle ribose [5], ce qui semble exclure sa biosynthèse à partir d'un fragment fluoroacyle.

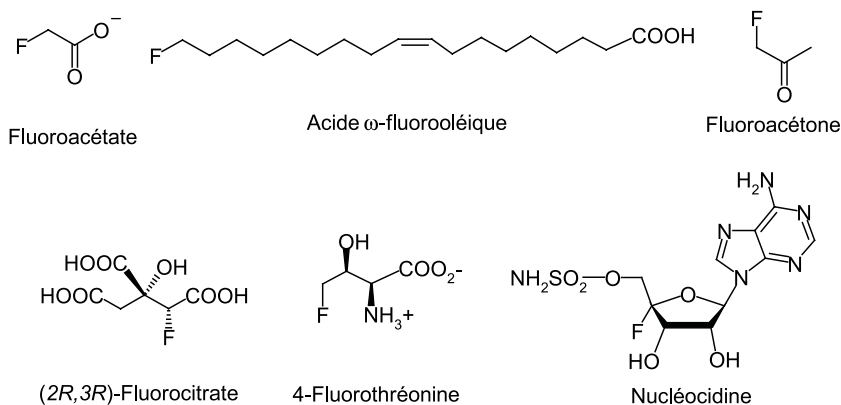


FIG. 4.1 – Produits naturels comportant des atomes de fluor.

La 4-fluorothréonine a été isolée dans des cultures d'une bactérie, *Streptomyces cattleya*, en présence d'ions fluorures [3]. Les études avec des précurseurs marqués (glycérol, sérine, glycine) montrent de fortes incorporations aussi bien dans la 4-F-thréonine que dans le fluoroacétate. Le schéma biosynthétique postulé (figure 4.2) suggère le rôle-clé d'un même précurseur, le fluoroacétaldéhyde, qui se formerait par la voie glycolytique. L'accumulation

du fluoroacétaldéhyde dans des extraits cellulaires bactériens, et sa conversion en F-thréonine et en fluoroacétate viennent d'être très récemment mises en évidence (figure 4.2) [6, 7].

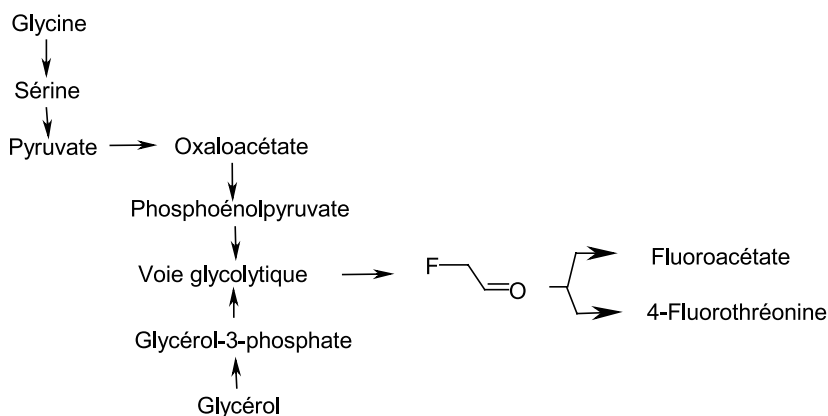


FIG. 4.2 – Schéma biosynthétique de la 4-fluorothréonine dans *S. Cattleya* [6, 7].

La première enzyme capable de créer une liaison carbone-fluor a récemment été isolée de *Streptomyces cattleya*. Elle a été caractérisée, et nommée fluorinase. En présence d'ions fluorures, cette enzyme catalyse la conversion, de la *S*-adénosyl méthionine en 5'-fluoro-5'-desoxyadénosine (figure 4.3) [8].

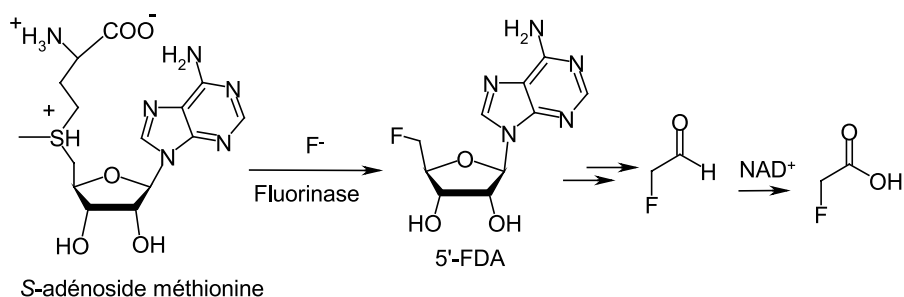


FIG. 4.3 – Création d'une liaison carbone-fluor par la fluorinase dans *S. Cattleya*, et biosynthèse du fluoroacétate [8].

4.2 Stéroïdes

4.2.1 Corticostéroïdes

L'influence d'un atome de fluor sur les propriétés thérapeutiques d'une molécule a été mise en évidence, pour la première fois, dans la famille des corticostéroïdes [9]. Cette découverte a eu des applications extrêmement importantes sur le plan thérapeutique, et a marqué le début de l'utilisation des composés fluorés pour modifier les propriétés biologiques d'une molécule à des fins thérapeutiques.

Dès les premières utilisations de la cortisone dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde (activité glucocorticoïde), les importants effets indésirables des corticostéroïdes due à l'activité minéralocorticoïde se sont manifestés (rétention de sodium). Dans le but de réduire la rétention du sodium tout en augmentant l'activité anti-inflammatoire, Fried effectua des modifications structurales, et ainsi prépara les premiers dérivés fluorés de corticostéroïdes. Il observa ainsi que l'introduction d'un atome de fluor en position 9 α de l'acétate d'hydrocortisone augmentait d'une façon importante (11 fois) l'activité glucocorticoïdique, tout en réduisant l'effet indésirable de rétention du sodium [9].

La synthèse originale de Fried de ce composé implique l'ouverture par HF de l'acétate de la 9,11-époxy hydrocortisone obtenu en deux étapes à partir de l'acétate d'hydrocortisone. Elle reste encore sans alternative pour la synthèse des 9-fluorocorticoïdes (figure 4.4) [9].

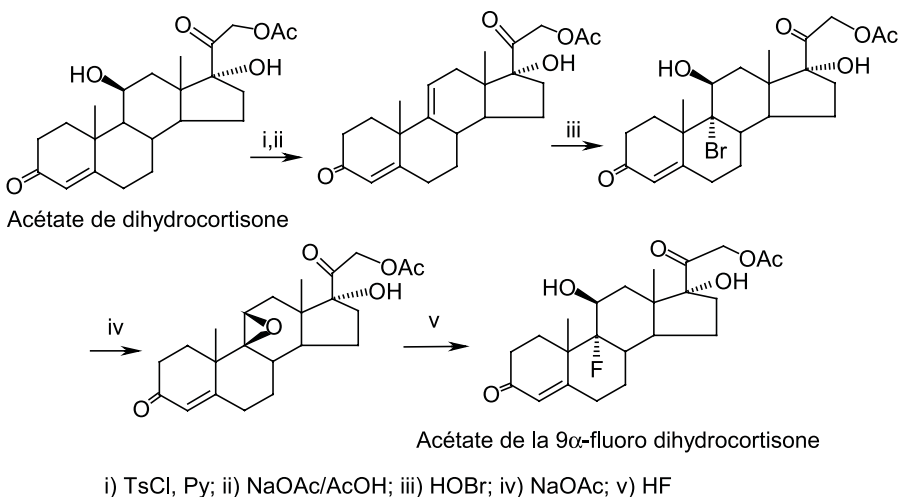


FIG. 4.4 – Synthèse de l'acétate de la 9 α -fluorohydrocortisone [9].

D'autres modifications de la molécule (introduction d'une double liaison, d'un substituant en position 16, etc.) ont donné naissance à des

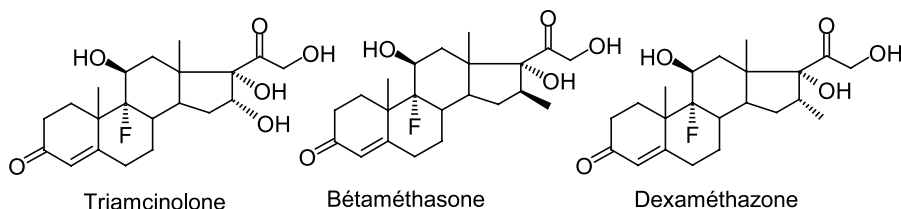


FIG. 4.5 – Exemples de corticoïdes fluorés anti-inflammatoires.

médicaments anti-inflammatoires et anti-arthritiques très puissants, également utilisés en dermatologie (*triamcinolone*, *bétaméthasone*, *dexaméthasone*, etc.) (figure 4.5). Ces composés ont une activité minéralocorticoïde résiduelle largement minorée.

Plus récemment des composés possédant un second atome de fluor en position 6, le plus souvent avec la configuration α , ont été développés (*fluoprednisolone*). L'introduction de ce deuxième atome de fluor peut être réalisée par différentes voies : ouverture par HF d'un époxyde 5-6 [10], fluoration électrophile de dérivés diénoliques (cf. figure 8.33, chapitre 8) [11–13]. Le fluor en position 9 est introduit par la méthode de Fried. Ces dérivés, substitués à la fois en positions 6 et en 9, sont utilisés dans le traitement de l'asthme et de l'allergie (*fluocinolone*, *diflorasone*, *fluticasone*, etc.) (cf. chapitre 8).

Les raisons de l'effet de la présence d'atomes de fluor en position 9 et en position 6 sur le profil pharmacologique, en particulier sur l'augmentation de l'activité glucocorticoïdique et sa dissociation de l'activité minéralocorticoïdique ne sont pas toujours bien comprises, trois hypothèses coexistent :

- i) l'augmentation de l'acidité de l'hydroxyle 11β peut augmenter l'affinité de la molécule pour le récepteur responsable de l'activité glucocorticoïdique ;
- ii) la légère modification conformationnelle du cycle A, révélée par la diffraction des rayons X, qui résulte probablement d'une interaction entre l'atome de fluor C-9 et l'hydrogène axial en C-1, pourrait contribuer aux différences d'affinité [14] ;
- iii) la réduction importante du métabolisme oxydatif, due à la présence du fluor en C-9 en α de l'hydroxyle 11. L'oxydation de l'hydroxyle-11 en cétone est rapide pour le cortisol et s'accompagne de la perte de l'activité biologique [15, 16]. Mais cette hypothèse impliquerait que les métabolites contribuent à l'activité minéralocorticoïde.

4.2.2 Stéroïdes trifluorométhylés en position angulaire

4.2.2.1 19,19,19-trifluorostéroïdes

Contrairement à la synthèse de 4-, 6- ou 7-trifluorométhyl stéroïdes, dont certains sont des inhibiteurs de la 5 α -réductase, et qui sont accessibles par des méthodes classiques de trifluorométhylation ou de fluoration, la synthèse de stéroïdes possédant un groupe trifluorométhyle en position angulaire 18 ou 19 a été un enjeu synthétique important. Ces synthèses ont été en leurs temps des défis pour les chimistes du fluor et ont nécessité la conception d'approches originales. Les difficultés de synthèse sont spécifiquement dues au groupe CF₃, car les composés CF₂H peuvent être préparés par fluoration par le DAST de l'aldéhyde (par exemple réaction du 19-carboxaldéhyde avec le DAST) [18]. Le 19,19-difluoroandrostène-3,17-dione est un inhibiteur irréversible de l'estrogène synthase (aromatase). Bien que le mécanisme ne soit pas démontré, l'inactivation est probablement due à la transformation du substrat en fluorure d'acide, lequel acyle un résidu du site actif de l'enzyme [18].

L'intermédiaire-clé de la synthèse de dérivés du 19-CF₃ androstane est l'analogue trifluoré de la cétone de Wieland-Miescher. Sa préparation implique une réaction de Diels-Alder entre une quinone trifluorométhylée, dont la double liaison est trisubstituée, et un silyloxydiène. Une autre étape originale est la réduction régiosélective d'une dicétone, la fonction cétonique en β du CF₃ probablement activée par ce substituant est seule réduite (figure 4.6) [17b, 19]. Une suite de réactions classiques permet ensuite l'accès aux dérivés de l'androstane à partir de l'analogue trifluoré de la cétone de Wieland-Miescher (figure 4.7) [20].

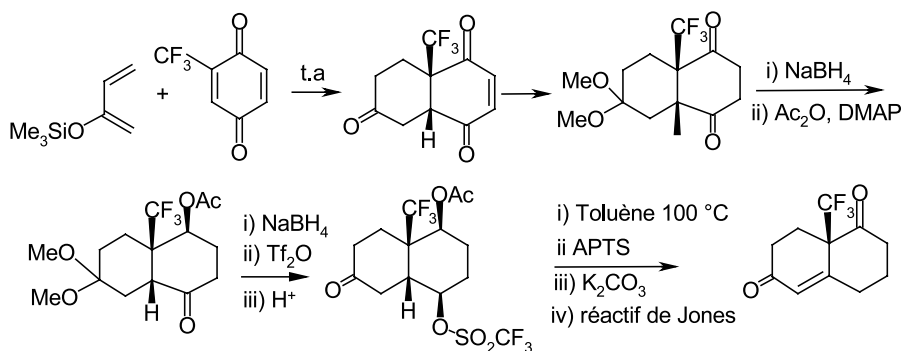


FIG. 4.6 – Synthèse de l'analogue trifluoré de la cétone de Wieland-Miescher [18,19].

Des synthèses de décanones et d'octalones substituées en position angulaire par un groupe CF₃ ont été également réalisées par cyclisation radicalaire ou par addition de Michael intramoléculaire. Ces précurseurs ont permis l'accès à d'autres dérivés de stéroïdes trifluorométhylés en position 19 (figure 4.8) [21].

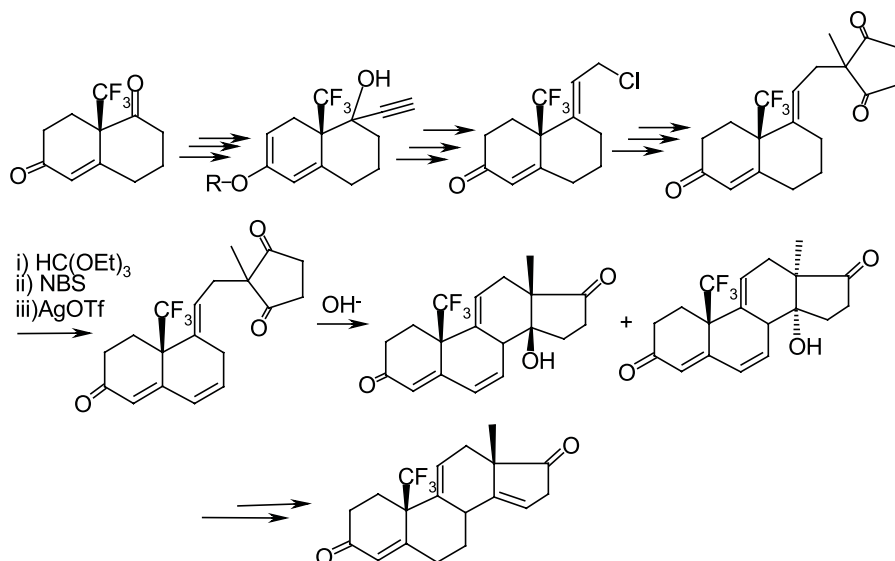


FIG. 4.7 – Synthèse de dérivés du 19,19,19-trifluoroandrostane [20].

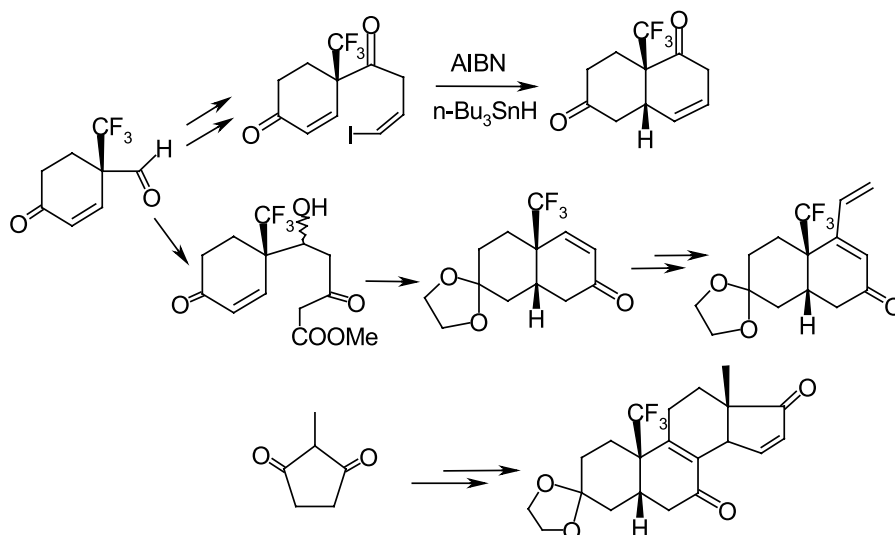


FIG. 4.8 – Synthèse de dérivés du 19,19,19-trifluoroandrostane [21].

4.2.2.2 18,18,18-Trifluorostéroïdes

La première synthèse du 18,18,18-trifluoroestradiol a été réalisée en 1983. L'étape-clé est l'alkylation de la trifluorométhylcyclopentanedione avec un

alcool allylique. Cette réaction est délicate en raison de la très facile déhydrofluoruration de la dicétone fluorée, même en milieu très faiblement basique. La réduction finale de la double liaison Δ^{8-9} par le sodium dans l'ammoniac liquide, conduit au 3-méthoxy-18,18,18-trifluoro-estradiol possédant les configurations relatives naturelles (figure 4.9) [22, 23].

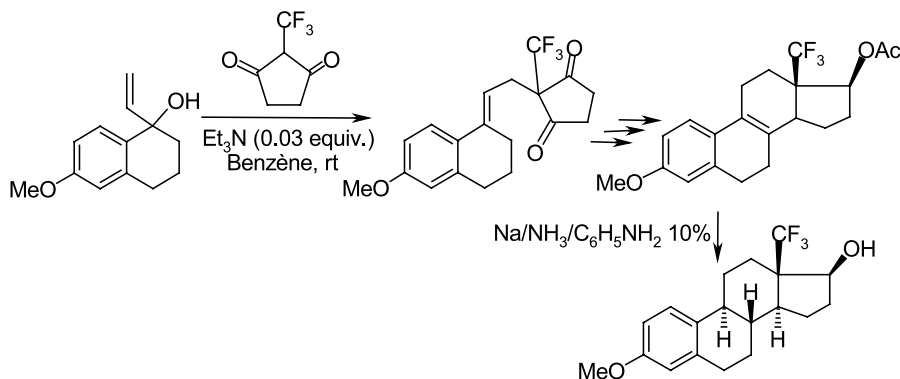


FIG. 4.9 – Synthèse du 18,18,18-trifluoroestradiol [22, 23].

Une synthèse énantiocontrôlée de 18,18,18-trifluorostéroïdes a été décrite plus récemment. Une cycloaddition [4+2] intramoléculaire permet de former les cycles B, C et D ; le cycle A est ensuite édifié après réduction du noyau B aromatique (figure 4.10) [24, 25]. Les activités androgéniques ou inhibitrices d'aromatase de 18,18,18-trifluorostéroïdes se sont révélées faibles.

4.2.3 Analogues fluorés de métabolites de la vitamine D₃

Le 1 α ,25-dihydroxycholécalférol, la forme active de la vitamine D₃ (figure 4.11), joue un rôle important non seulement dans la régulation du métabolisme du calcium et du phosphore, mais aussi dans la prolifération et la différenciation cellulaire [26, 27]. Pour dissocier ces deux activités, en particulier pour s'affranchir de l'activité calcémique, de nombreux analogues fluorés ont été synthétisés. Il s'agit essentiellement de dérivés fluorés sur la chaîne latérale du cycle D. Les méthyles 26 et 27 de cette chaîne, saturée ou non, ont été remplacés par des groupes trifluorométhyles en vue de renforcer la liaison hydrogène entre l'hydroxyle et le récepteur de la vitamine D (VDR) [28, 29]. Le méthylène 24 a également été remplacé par un CF₂ [30]. À partir de ces analogues fluorés, d'autres modifications structurales ont été apportées (présence d'insaturations, de sulfone, d'oxétane, etc.) [31, 32a]. La plupart de ces composés sont plus actifs que la vitamine D₃ naturelle. Certains ont montré une excellente sélectivité avec une très forte activité sur des lignées de carcinomes humains (HT-29), sans effet calcémique *in vivo* sur le rat. Le *falécalfitriol*, qui

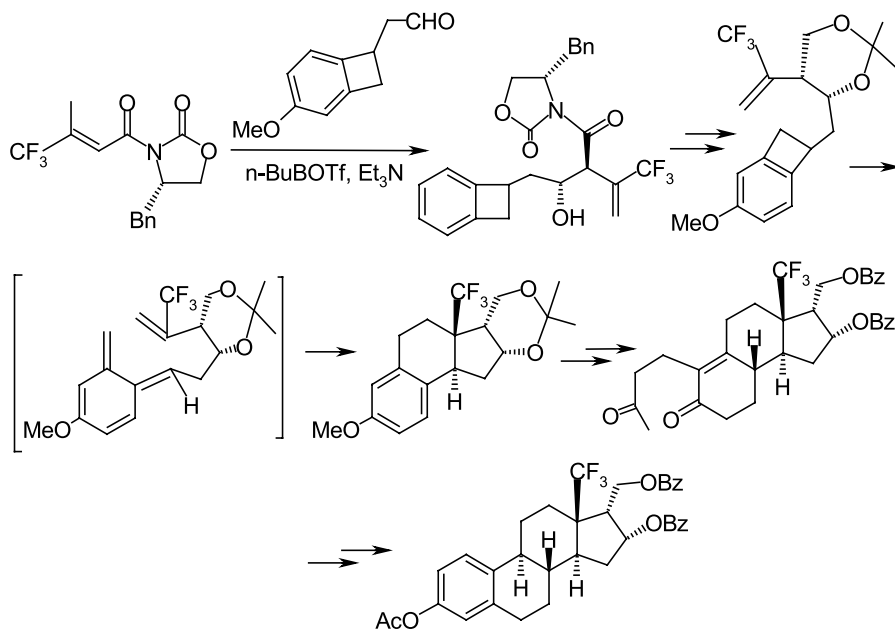
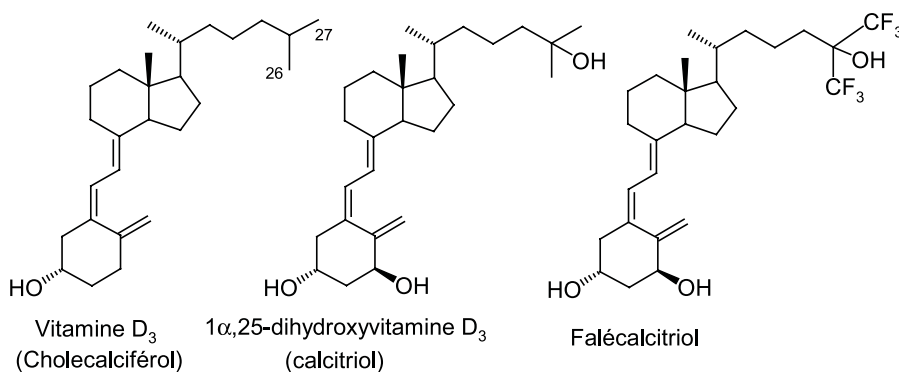


FIG. 4.10 – Synthèse énantiocontrôlée de 18,18,18-trifluorostéroïdes [24, 25].

est l'hexafluoro-26,27-1 α ,25-dihydroxycholécalficérol, est prescrit au Japon et aux États-Unis pour certaines maladies des os et pour l'hyperthyroïdie (*cf.* chapitre 8) (figures 4.11 et 4.12).

Les analogues fluorés de la vitamine D ont également été utilisés comme sonde en ^{19}F RMN pour des études sur la conformation du complexe entre la vitamine D et son récepteur [32b].

FIG. 4.11 – Analogues hexafluorés de la vitamine D₃.

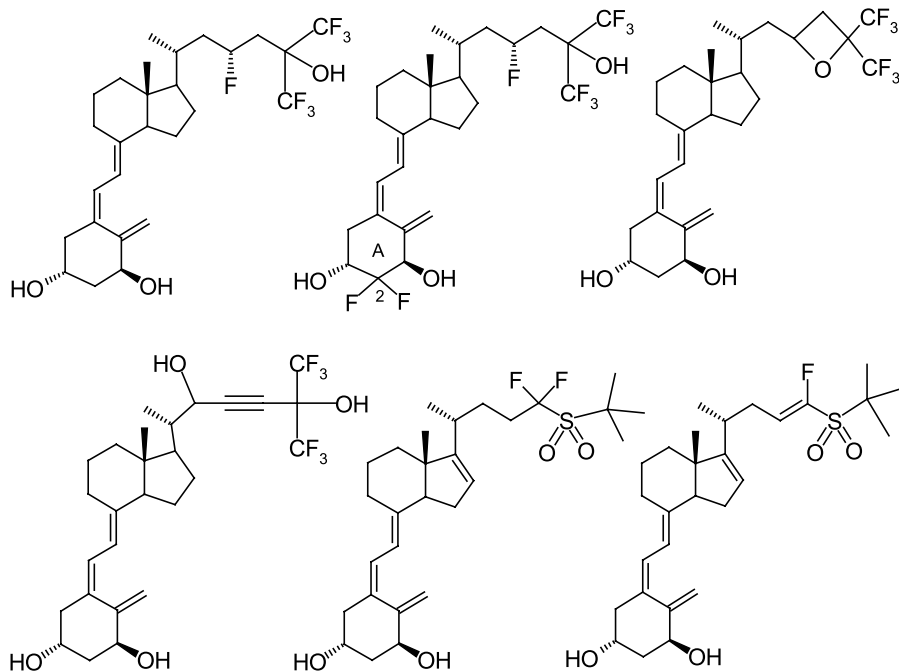


FIG. 4.12 – Autres analogues fluorés du dihydroxycalciférol.

D'une manière inattendue, la présence d'atome de fluor en position 2 du cycle A induit une forte activité calcémique (légèrement supérieure à celle du calcitriol), alors que son affinité pour le récepteur du calcitriol n'est que le dixième de celle du calcitriol [33].

4.2.4 Autres stéroïdes fluorés

Des dérivés fluoroalkylés en position 7α de l'oestradiol ont été récemment préparés par fluoroalkylation électrophile des dérivés énoliques correspondants (*cf.* figure 2.33, chapitre 2 et figure 8.53, chapitre 8) [17a].

Alors que depuis une vingtaine d'années, la chimie des stéroïdes occupe une place moins importante en chimie médicinale que dans le passé, il est curieux de constater qu'un certain nombre de stéroïdes fluorés ou fluoroalkylés, de structures très diverses, ont été récemment mis sur le marché ou sont en développement clinique avancé : la *dutastéride* (inhibiteur de la 5α -réductase), le CCD-3693 (agoniste GABA), le *fulvestrant* et l'*antiprogestine* (anti-hormones) et la *fluastérone* (immunostimulant) (figure 4.13) (*cf.* chapitre 8).

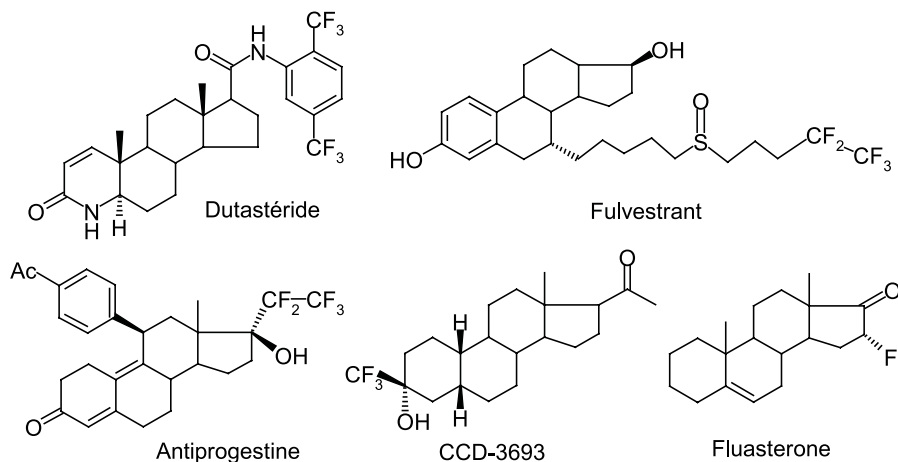


FIG. 4.13 – Stéroïdes fluorés récents d'intérêt thérapeutique.

4.3 Terpènes

4.3.1 Artémisinine

L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique, isolée des feuilles d'un arbuste, *Artemisia annua*, utilisées en médecine traditionnelle chinoise pour ses propriétés antipaludiques. Ce composé possède une structure originale, avec un pont endopéroxyde responsable de l'activité antimalarique (figure 4.14) [34]. Les dérivés de l'artémisinine sont très actifs contre les formes chimio-résistantes de *Plasmodium falciparum*, et sont devenus des médicaments de première intention pour les cas de malaria sévère en Asie et en Afrique. Cependant, l'emploi de ces composés est limité par un profil pharmacologique défavorable, dû à un métabolisme très rapide lié à leur structure polyacétalique, qui conduit à une recrudescence de la parasitémie lors de traitements courts. La dihydroartémisinine (DHA), le métabolite actif des dérivés acétaliques de l'artémisinine utilisés en clinique (oxydation par les enzymes à cytochrome P450 (voie *i.v.*), hydrolyse (voie orale)), est elle-même très peu stable en raison de la facilité de formation d'un ion oxonium, précurseur de métabolites inactifs par ouverture de cycle ou par glucuronidation (figure 4.14).

De très nombreux travaux ont été effectués dans le but d'augmenter la durée d'action des dérivés de l'artémisinine. Une des approches suivies pour tenter de réduire la vitesse de la métabolisation est l'introduction de groupes fluorés [35–37].

Par exemple, la 10-désoxoartémisinine, bien qu'active *in vitro* sur *Plasmodium falciparum* ($IC_{50} = 20$ nM), est complètement inactive *in vivo* sur l'animal infecté. L'introduction d'un groupe trifluorométhyle sur le carbone 10

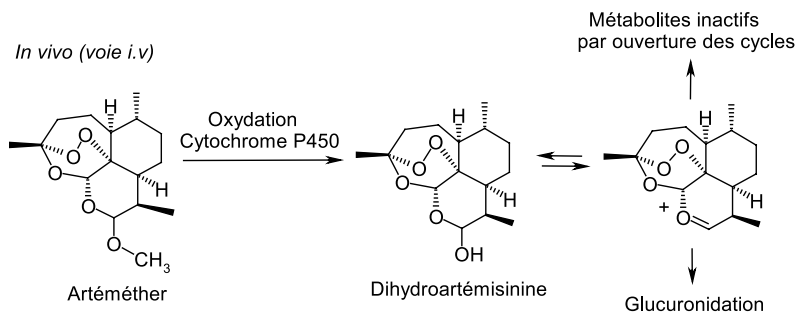
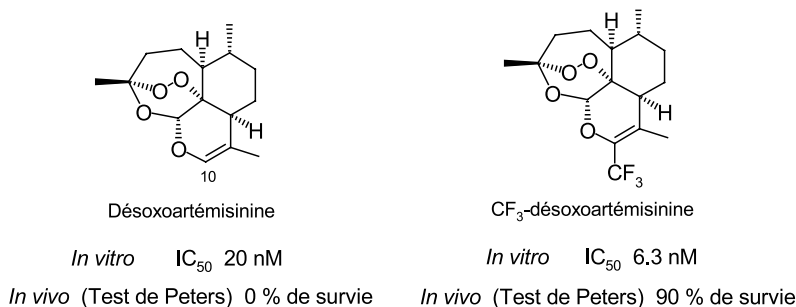


FIG. 4.14 – Métabolisme des dérivés de l'artémisinine.

conserve l'activité *in vitro* ($IC_{50} = 6 \text{ nM}$) et restaure l'activité *in vivo*, le produit est très actif et assure une bonne protection aux souris contre l'infection. Le groupe CF_3 , par son effet électroattracteur, défavorise la protonation de la double liaison conduisant à l'ion oxonium, responsable de la transformation très rapide de la désoxoartémisinine en métabolites inactifs (figure 4.15) [38–40]. La fonctionnalisation de ce glycal trifluorométhylé a permis la préparation de composés hydrosolubles, actifs par voie orale, qui assurent une très bonne protection des souris, grâce à leur action prolongée [40].

FIG. 4.15 – Activités antimalariques *in vitro* et *in vivo* de glycols dérivés de l'artémisinine.

4.3.2 Taxol

Le paclitaxel (Taxol®) et le docétaxel (Taxotère®) sont devenus des médicaments importants en chimiothérapie de plusieurs cancers. Ces composés sont des antiméitotiques agissant au niveau des microtubules, à la fois ils inhibent la dépolymérisation et favorise la polymérisation de la tubuline en microtubules. Cependant la géométrie du site de liaison des taxoïdes sur les tubules n'est pas encore connue.

Le taxol et le taxotère sont constitués d'une chaîne phényl isosérine fixée sur une structure diterpénique de type taxane, la baccatine III. Ils sont préparés par hémisynthèse à partir de ces deux entités (figure 4.16).

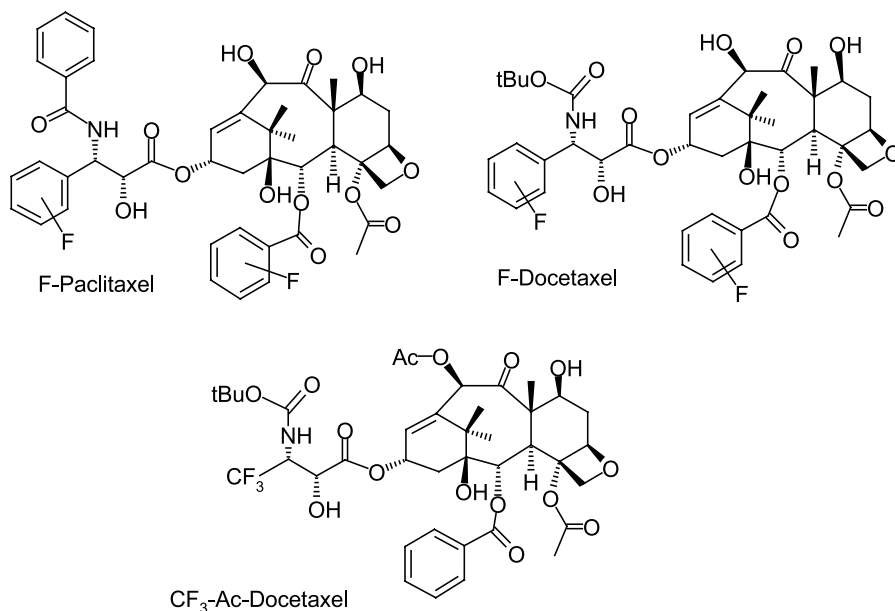


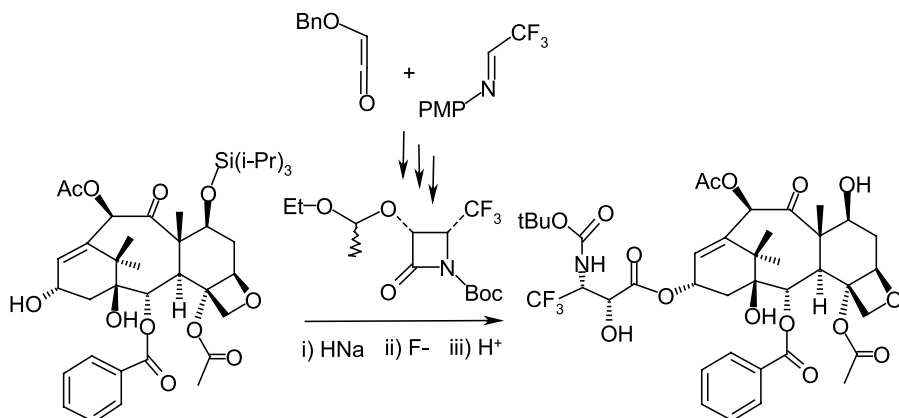
FIG. 4.16 – Fluoro taxoïdes.

Des dérivés fluorés du taxol et du taxotère ont été préparés par introduction d'atomes de fluor sur le phényle de la chaîne latérale et/ou sur celui du groupe benzoate de la baccatine [41]. Ces atomes de fluor ont servi de « sondes » pour des études en RMN ^{19}F , afin de déterminer les conformations stables des taxoïdes en solution selon la nature hydrophile ou hydrophobe du milieu, et de les comparer à celles déterminées à l'état solide, pour tenter de connaître la conformation adoptée par la chaîne isosérine dans le site de liaison avec les microtubules [42, 43].

Le CF₃-acétyldocetaxel est un analogue du docétaxel, dont le noyau phényle de la chaîne isosérine a été remplacé par un groupement trifluorométhyle. Il a été préparé par couplage d'un β -lactame trifluorométhylé protégé [44], avec l'alcoyle de l'acétyl baccatine III également protégé. La réaction, réalisée avec 2 équivalents de β -lactame, s'effectue avec une résolution cinétique complète conduisant à l'analogue CF₃ de l'acétyl taxotère de configuration naturelle (2'*R*, 3'*R*) (figure 4.17) [45].

Ce composé possède une activité cytotoxique vis-à-vis de lignées tumorales très supérieure à celles du paclitaxel, et du docetaxel (figure 4.18).

Des études de dynamique moléculaire et de RMN ont montré que seule est présente la conformation du CF₃-acétyldodétaxel dite « étendue », dans

FIG. 4.17 – Synthèse du CF₃-acétyldocetaxel [44, 45].

	A-121 (Ovaires)	A-549 (NSCLC)	HT-29 (Colon)	MCF-7 (Sein)	MCRF-7-R (Sein)
Paclitaxel (Taxol [®])	6.3	3.6	3.6	1.7	300
Docetaxel (Taxotere [®])	1.2	1.0	1.2	1.0	235
Ac-CF ₃ -Docetaxel	0.3	0.2	0.4	0.2	17

FIG. 4.18 – Activité antitumorale du paclitaxel (taxol[®]), docetaxel (taxotere[®]) et de l'acétyl CF₃-docetaxel [42, 45].

laquelle la chaîne latérale isosérine est éloignée de la baccatine, indépendamment de la nature hydrophile ou hydrophobe du milieu. Dans les autres dérivés du taxol la conformation globulaire est très largement favorisée par le milieu protique [46]. Des études, en phase solide, du complexe avec les tubules seraient intéressantes pour tenter de déterminer si l'augmentation de l'activité cytotoxique est effectivement d'origine conformationnelle.

4.4 Pigments et vitamines

4.4.1 Rétinoïdes

En raison du rôle des rétinoïdes dans la chimie de la vision, en dermatologie, ainsi que dans le traitement et la prévention de certains cancers, puisque l'acide rétinoïque est un facteur de transcription, de nombreux travaux ont été consacrés à leurs analogues fluorés.

Le rétinol et les caroténoïdes sont des pigments qui agissent comme pièges à photons. Le rétinol est le chromophore de la rhodopsine, une des protéines

photoréceptrices impliquées dans le mécanisme de la vision des organismes supérieurs. Le 11-*cis*-rétinal se lie à l'opsine *via* un ion iminium formé avec un résidu lysine, il subit, au contact de la lumière, une isomérisation photochimique en *trans*-rétinal, ce qui induit un changement conformationnel dans la protéine, et donc modifie les interactions de la protéine avec son environnement. Ce changement de géométrie entraîne la déprotonation de l'ion iminium, qui induit une cascade enzymatique, le cycle photochimique se termine par le retour de la protéine à sa conformation initiale, avec comme bilan global le « pompage » d'un proton à travers la membrane (figure 4.19) [47].

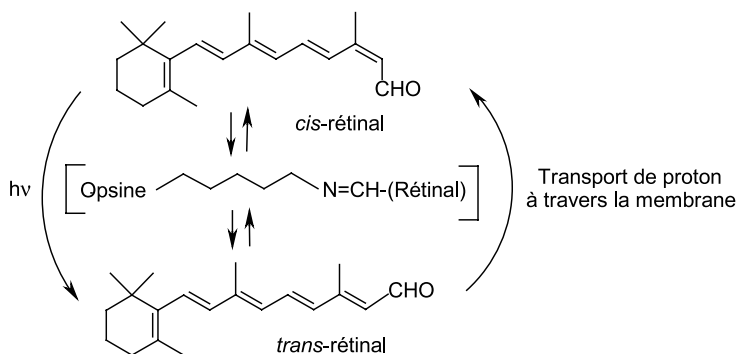


FIG. 4.19 – Isomérisation photochimique du rétinale.

On comprend que l'introduction d'atomes de fluor sur le système polyénique du rétinale, en modifiant la géométrie, les propriétés électroniques, l'hydrophobicité et l'absorption, puisse être un outil utile pour comprendre les interactions entre le rétinale et l'opsine, en particulier en ce qui concerne les effets de charge et les effets hydrophobes dans le site de liaison de la protéine. De plus, les atomes de fluor constituent des sondes en RMN ^{19}F qui permettent des études sur des molécules modèles de pigments visuels [47]. Ainsi les dérivés mono-, di- et trifluorés du rétinale ont fait l'objet de synthèses.

Les dérivés monofluorés du rétinale sont généralement préparés en utilisant une approche de type Horner-Wadsworth-Emmons à partir d'un monofluorophosphonate [48–50]. Les composés difluorés sont préparés par alkylation avec un bromure allylique 2,3-difluoré d'une sulfone en C-15, elle-même préparée à partir de la β -ionone [51]. Les rétinoïdes monofluorés en position 8, 10, 11, 12, et 14 ainsi que ceux où les méthyles 19 ou 20 ont été remplacés par un seul atome de fluor, forment tous des pigments artificiels avec la bactériorhodopsine, une protéine utilisée comme modèle (figure 4.20) [48,50]. La variation de la longueur d'onde d'absorption de ces pigments artificiels, par rapport à celle de la bactériorhodopsine native, dépend de la position

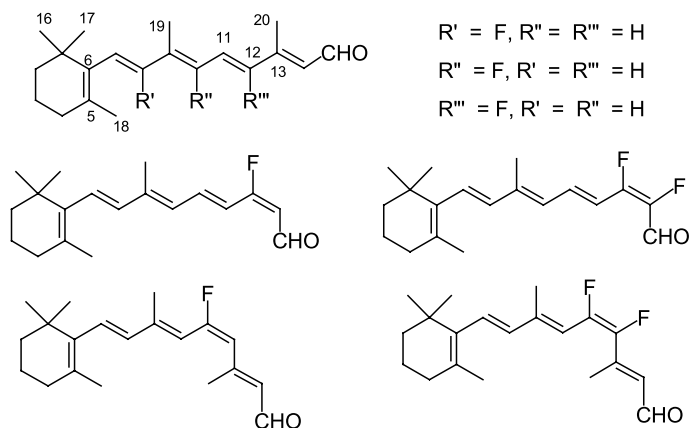


FIG. 4.20 – Analogues mono- et difluorés du rétinol.

de l'atome de fluor [50]. Des études spectrophotométriques, effectuées avec le 11-*cis*-12-fluororétinal et l'opsine ont permis de distinguer les intermédiaires du cycle photochimique. Ces intermédiaires sont proches de ceux des pigments naturels, contrairement à ceux formés avec le 10-fluororétinal [48].

Le remplacement par un groupe trifluorométhyle de chacun des groupes méthyle du rétinol (16, 17, 18, 19, 20), aussi bien sur le cycle que sur la chaîne latérale a également été réalisé pour le même type d'étude. Des voies de synthèses propres à ces différentes positions du groupe CF_3 , ont du être mises au point [53–57].

Comme dans le cas des composés mono- et difluorés, les synthèses des 19,19,19- et 20,20,20-trifluororétinals sont le plus souvent basées sur des approches de type Wittig-Horner. Ces synthèses permettent, généralement, l'accès aux divers isomères géométriques des *cis* et *trans* trifluororétinals (figure 4.21) [52–56]. L'aldéhyde-clé utilisé pour la synthèse des 19,19,19-trifluororétinals est préparé par une réaction de Reformatsky à partir du β -cyclocitral (figure 4.22) [52].

Une méthode générale de préparation des 19,19,19 et 20,20,20-trifluoro rétinolides est basée sur la condensation aldolique de la trifluoroacétone avec un aldéhyde éthylénique. Réalisée en présence d'acide acétique et de pipéridine, elle conduit à une cétone α,β -éthylénique. Appliquée au cyclocitral, et à ses homologues, la réaction conduit à des cétones trifluorométhylées poly-éniques, à partir desquelles les divers rétinolides trifluorés sont préparés par des méthodes connues (figure 4.23) [54].

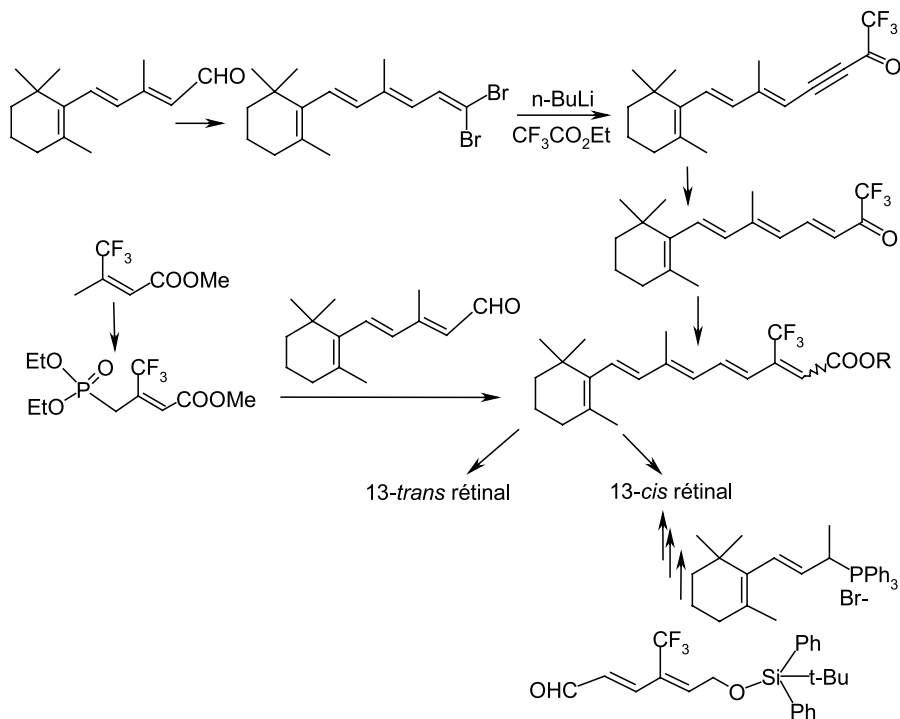


FIG. 4.21 – Synthèses des 20,20,20- trifluororétinals [53, 55, 56].

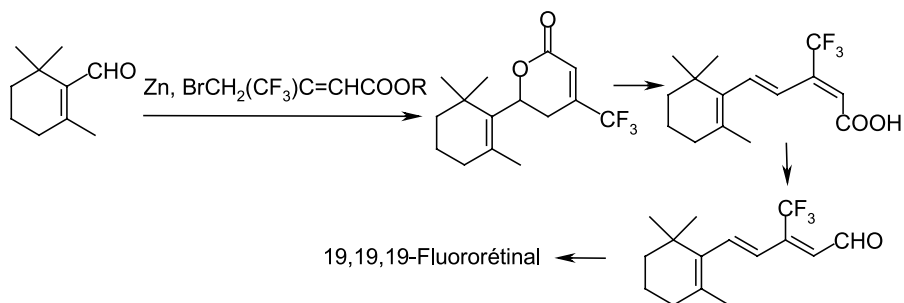


FIG. 4.22 – Synthèses des 19,19,19-trifluororétinals [52].

La synthèse du 18,18,18-trifluororétinal a nécessité celle du trifluoro cyclocitral. Elle a été élégamment réalisée par l'addition-1,4 d'un cuprate, formé à partir d'un trifluorométhylcarbinol protégé ω -halogéné, sur un vinyldène phosphonate. La fonction alcool, déprotégée, est oxydée en cétone qui conduit au produit attendu par une réaction de Wittig-Horner intramoléculaire (figure 4.24) [56c].

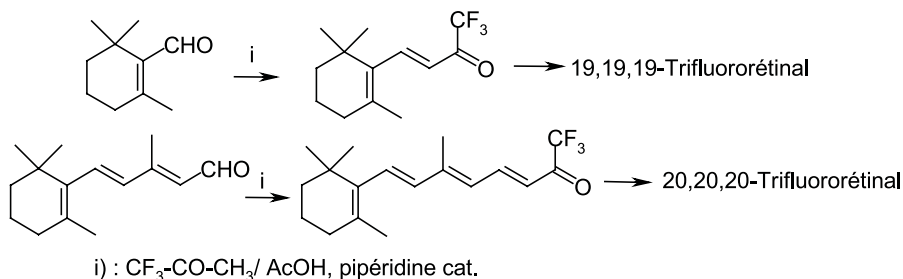


FIG. 4.23 – Synthèses des 19,19,19- et 20,20,20-trifluororétinals [54].

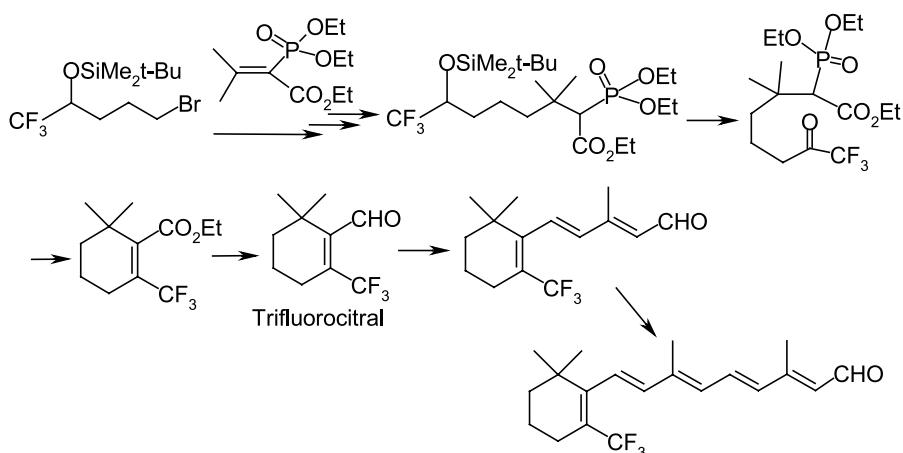


FIG. 4.24 – Préparation du 18,18,18-trifluororétinal [56c].

La synthèse du 16,16,16-trifluororétinal nécessite la construction d'un centre quaternaire porteur d'un groupe CF_3 . La solution retenue a été une cycloaddition de Diels-Alder (*cf.* stéroïdes trifluorométhylés) entre un trifluorométhacrylate et un diène fonctionnalisé, l'adduit transformé a été ensuite transformé en l'analogue trifluoré du β -cyclocitral (figure 4.25) [57].

Dans ce cas, la présence d'un groupe CF_3 provoque un effet hypsochrome, probablement lié à la torsion entre la chaîne polyénique et le cycle [57], cependant cet effet n'est pas forcément accompagné de la translocation d'un proton [58]. En revanche, un groupe CF_3 en 13 (20,20,20-F) maintient l'activité de pompe à protons du pigment bien que les propriétés d'absorption soient modifiées en raison du changement de la répartition électronique.

Les activités antitumorales d'analogues mono-, di- et trifluorés sur la chaîne polyénique d'acides rétinoïques et aussi de certains analogues aromatiques ont été évaluées sur des papillomes de souris. Certains de ces composés

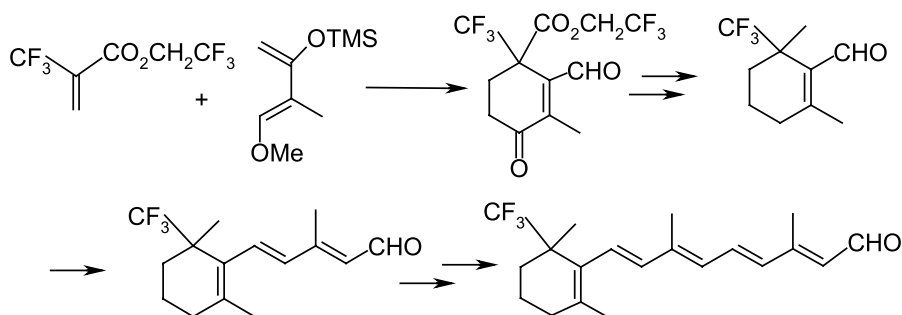


FIG. 4.25 – Synthèse du 16,16,16-trifluororétinal [57].

présentent des activités supérieures à celles des composés parents non fluorés [59].

4.4.2 Caroténoïdes

Les caroténoïdes constituent une famille importante de pigments naturels, apparentée aux rétinoïdes. Les caroténoïdes fluorés ont été beaucoup moins étudiés que les rétinoïdes, cependant des analogues mono- et difluorés de pigments colorés naturels, comme des astaxanthines, ont été préparés (figure 4.26) [60,61]. La synthèse des 9- CF_3 , et 13- CF_3 - β -carotènes, ainsi que celle de canthaxanthines trifluorométhylées ont été réalisées par une approche $\text{C}_{20} + \text{C}_{20}$ à partir du 13- CF_3 -rétinal par réaction de Wittig. Les composés di- CF_3 ont été préparés par des couplages de McMurry à partir de CF_3 -rétinals. La présence du groupe CF_3 s'accompagne d'une augmentation des potentiels d'oxydation [62].

4.4.3 Vitamines D

Des analogues fluorés de la vitamine D_3 ont été traités dans le paragraphe 2.3 consacré aux stéroïdes, la vitamine D est généralement considérée comme une hormone stéroïdique.

4.4.4 Vitamines E et K

Des analogues trifluorés sur un des méthyles portés par le groupe aromatique des vitamines E et K ont été préparés [63,64]. Dans le cas de la vitamine E, les trois méthyles de la chaîne latérale ont également été remplacés par un ou des groupes trifluorométhyles. Ces composés ont été préparés par une approche de type Wittig à partir de cétones trifluorométhylées convenablement choisies (figure 4.27) [65]. Les temps de relaxation T_2 des différents groupes CF_3 ont été mesurés dans des suspensions de bicouches liposomiques,

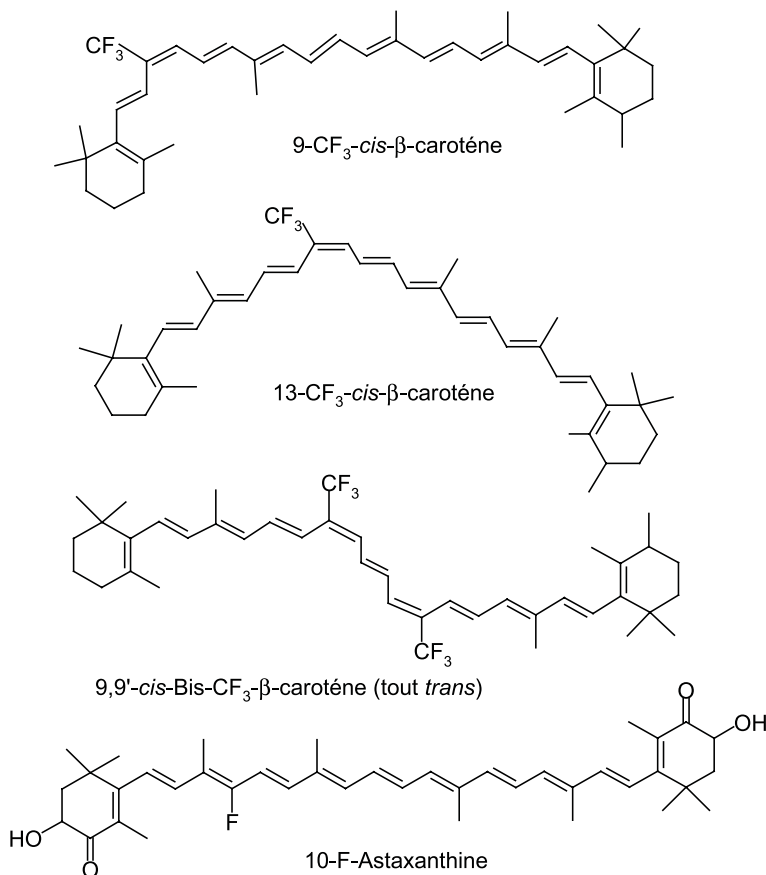


FIG. 4.26 – Exemples de caroténoïdes fluorés.

et comparés à ceux mesurés en solution. L'objectif était d'étudier la mobilité et l'orientation moléculaire de la vitamine E dans une bicouche lipidique en vue de préciser son rôle dans la stabilisation des membranes [66].

4.4.5 Porphyrines

Comme les rétinoïdes, les porphyrines peuvent être considérées comme des groupes prosthétiques indispensables à des processus biologiques vitaux. Les rôles multi-facettes de molécules porphyriniques dans les processus transmembranaires de séparation de charge, de transport d'électrons et de transduction du signal ont suscité de nombreuses études à partir de porphyrines synthétiques. Cet intérêt a été récemment renforcé par l'émergence de la thérapie photodynamique (PDT) pour le traitement du cancer, qui utilise des dérivés de porphyrines en tant qu'agents photosensibilisants. Ces dérivés

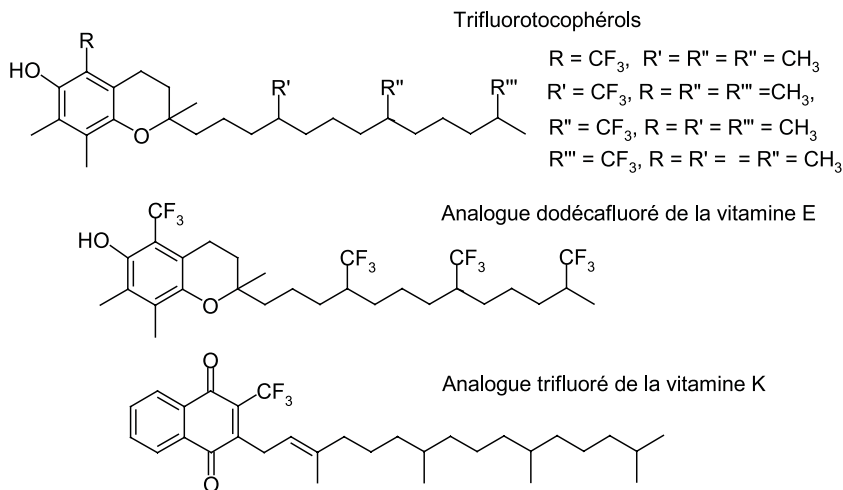


FIG. 4.27 – Analogues trifluorométhylés des vitamines E et K.

s'accumulent dans les cellules cancéreuses, qui sont ensuite irradiées (lumière visible, laser), le transfert d'énergie sur l'oxygène moléculaire libère l'oxygène singulet qui est l'agent cytotoxique.

L'influence de groupes fluorés sur l'hydrophobicité, sur la stabilité des métalloporphyrines, sur la densité électronique des noyaux pyrroliques, sur les longueurs d'onde d'absorption et sur les propriétés redox des photosensibilisants expliquent l'intérêt porté aux dérivés fluorés et fluoroalkylés des porphyrines. De plus la présence d'atomes de fluor permet des études en RMN¹⁹F, ainsi que le suivi *in vivo* de la thérapie photodynamique.

Les voies de synthèse de porphyrines modifiées par des atomes de fluor ou des chaînes fluoroalkylées sont nombreuses et dépendent souvent du site de fluoration, périphérie ou position *meso*. Ces synthèses sont réalisées à partir de pyrroles fluoroalkylés, par fluoration avec le DAST ou par perfluoroalkylation directe. Nous en donnerons quelques exemples.

Les synthèses les plus anciennes impliquent la condensation-cyclisation de pyrroles trifluorométhylés ou fluoroalkylés en présence d'un sel métallique. Ces réactions conduisent donc à des tétrakis(fluoroalkyl) porphyrines [67]. La trifluorométhylation électrophile de porphyrines est sélective, et conduit à des β -CF₃ et *meso*-CF₃ porphyrines [68]. La condensation de *meso*-(trifluorométhyl)-dipyrrométhane avec un aldéhyde en milieu acide, bien que difficile, s'effectue avec de meilleurs rendements et permet une introduction sélective de groupe trifluorométhyle en *meso* [69]. Le réactif de Ruppert (CF₃TMS) a permis la préparation de divers analogues trifluorométhylés de porphyrines, chlorines, bactériochlorines à partir des dérivés carbonylés correspondants (figure 4.28) [70].

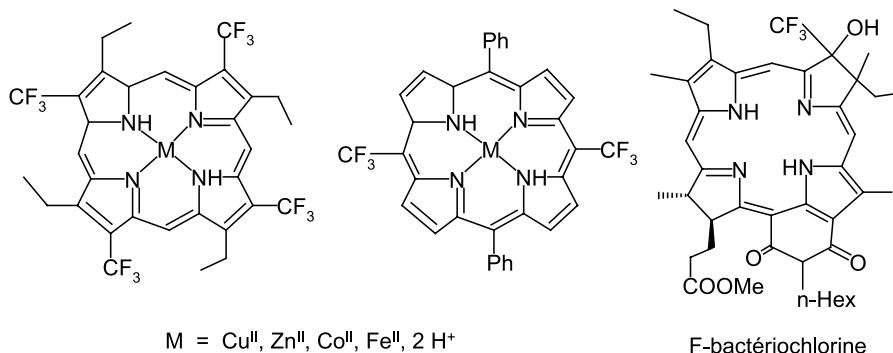


FIG. 4.28 – Exemples de porphyrines trifluorométhylées.

Un analogue fluoré de la mésobilirubine, un pigment biliaire, a été préparé à partir d'un pyrrole possédant une chaîne propionique sur laquelle le fluor a été introduit avec le DAST à partir d'un hydroxyle. La présence du fluor modifie les propriétés spectrales et la solubilité (figure 4.29) [71].

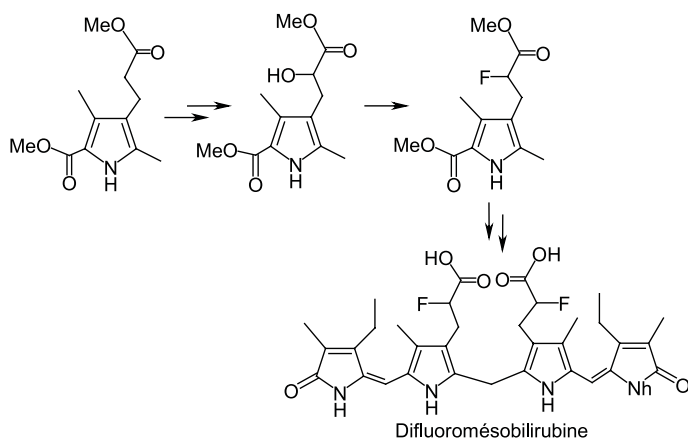


FIG. 4.29 – Synthèse de F-mésobilirubines.

De nombreux analogues fluorés de porphyrines naturelles ont été synthétisés dans le but de trouver des photosensibilisateurs efficaces et sélectifs. Ainsi des analogues di- et trifluorés de la protoporphyrine, constituant de l'hémoglobine et d'autres enzymes importantes, ont été préparés par hémisynthèse à partir de la deuteroporphyrine (figure 4.30). Certains de ces produits montrent des spécificités remarquables pour certaines cellules tumorales. Ils peuvent, de plus, permettre une détection par imagerie RMN [73, 74]. La Photofrine II, un dérivé d'hématoporphyrine (HpD), est développée pour le diagnostic et le traitement de tumeurs (PDT) [72].

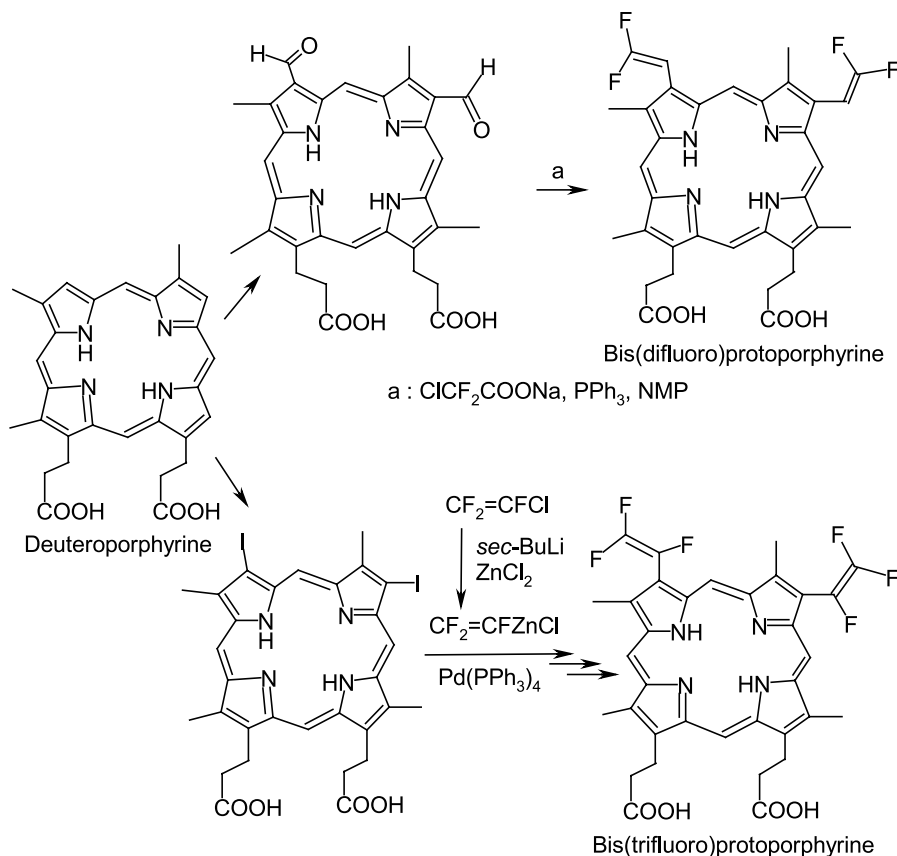


FIG. 4.30 – Dérivés fluorés de la protoporphyrine.

Des analogues fluorés énantiomériquement purs de l'hématoporphyrine ont également été préparés par synthèse totale mettant en jeu une réaction de cyclo-condensation avec des dérivés chiraux de pyrroles (figure 4.31) [75].

4.5 Lipides et prostanoides

Des dérivés mono-, di- ou trifluorés d'acide gras ont été préparés régio- et stéréosélectivement pour évaluer l'influence de l'effet gauche dû aux atomes de fluor sur la conformation des chaînes hydrocarbonées et pour l'étude de mécanismes enzymatiques [76].

L'acide arachidonique est le précurseur biosynthétique de métabolites, comme les prostaglandines, qui jouent des rôles très importants dans les processus de signalisation cellulaire. Des atomes de fluor ont été introduits sur les sites stratégiques d'oxydation de l'acide arachidonique en vue d'étudier

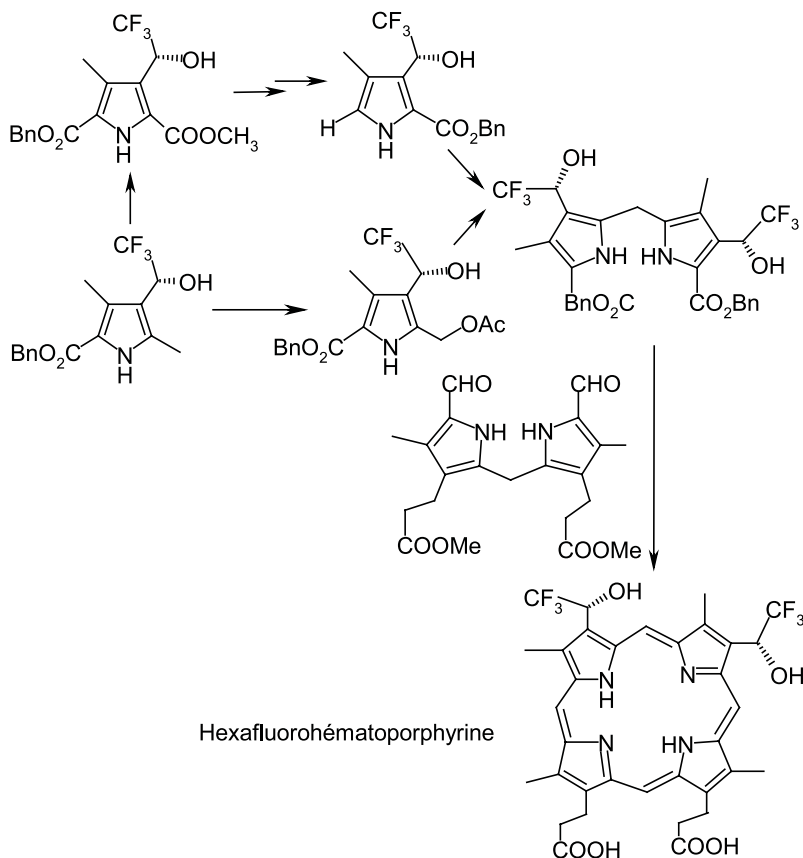


FIG. 4.31 – Synthèse d'analogues fluorés d'hématoporphyrine.

les mécanismes de biosynthèse des métabolites, d'obtenir des inhibiteurs des différentes enzymes impliquées dans la cascade arachidonique et d'avoir accès à des prostanoïdes à visée thérapeutique.

Une approche synthétique convergente des acides 10,10-, 13,13- et 20,20 difluoroarachidoniques, a été développée par Fried, elle s'appuie sur la réactivité de difluorodiyne dissymétriques, accessibles à partir de l'alcool propargylique (figure 4.32) [77].

Les acides 2,2-difluoro et 20,20,20-trifluoroarachidoniques ont été préparés par des approches plus conventionnelles [78,79]. La préparation des acides arachidoniques, monofluorés en position 5 ou 6 utilisent des synthons vinyliques fluorés (figure 4.33) [80,81].

La conversion enzymatique de l'acide 10,10-difluoroarachidonique par des lipoxygénases et des PGH synthases est particulièrement intéressante dans la mesure où deux des positions subissant l'oxydation enzymatique se trouvent

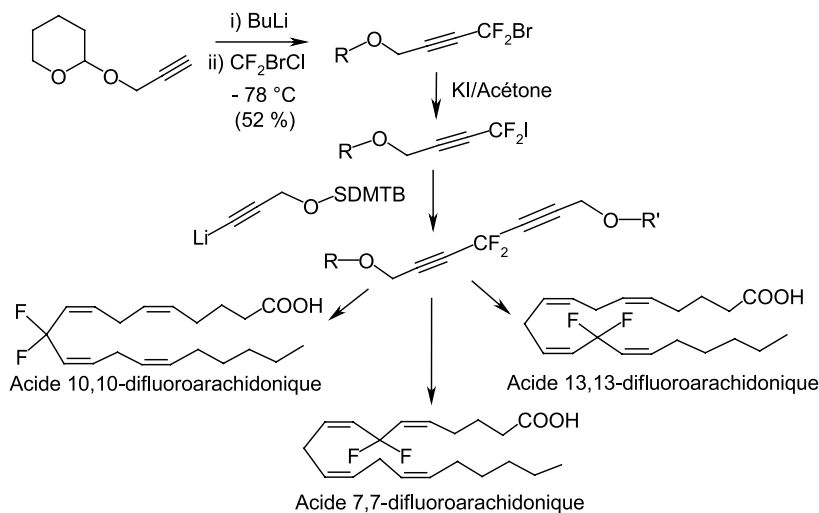


FIG. 4.32 – Synthèse des acides 10,10-, 13,13- et 20,20 difluoro arachidoniques [77].

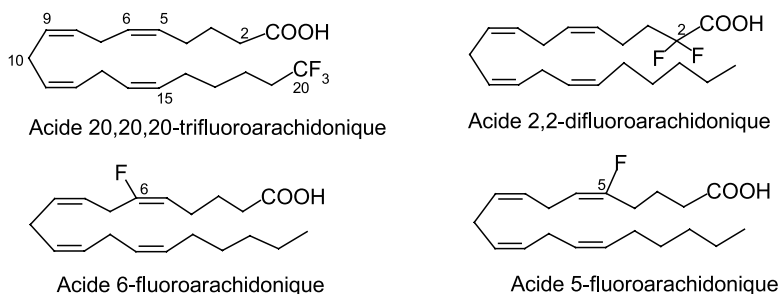


FIG. 4.33 – Autres dérivés fluorés de l'acide arachidonique.

en β des atomes de fluor. Ces atomes n'empêchent ni la reconnaissance par l'enzyme ni, de façon remarquable, l'oxygénation enzymatique en α (C-11) (figure 4.34). Cependant, contrairement au cas de l'acide arachidonique, cette oxydation en α n'est pas majoritaire, par rapport à l'oxydation compétitive en C-15. Par ailleurs, la présence de fluor défavorise la formation du 9,11-endoperoxyde attendu, aucun produit cyclisé de type prostaglandine n'est détecté [82].

La présence d'un CF_3 terminal dans l'acide 20,20,20- trifluoroarachidonique ne perturbe pas la transformation métabolique en F-leucotriène B_4 lors de l'incubation avec des neutrophiles humains. Mais ce composé est beaucoup plus stable que le composé naturel, probablement par le blocage de l'oxydation en position ω , du fait de la présence du groupe CF_3 (figure 4.35) [83].

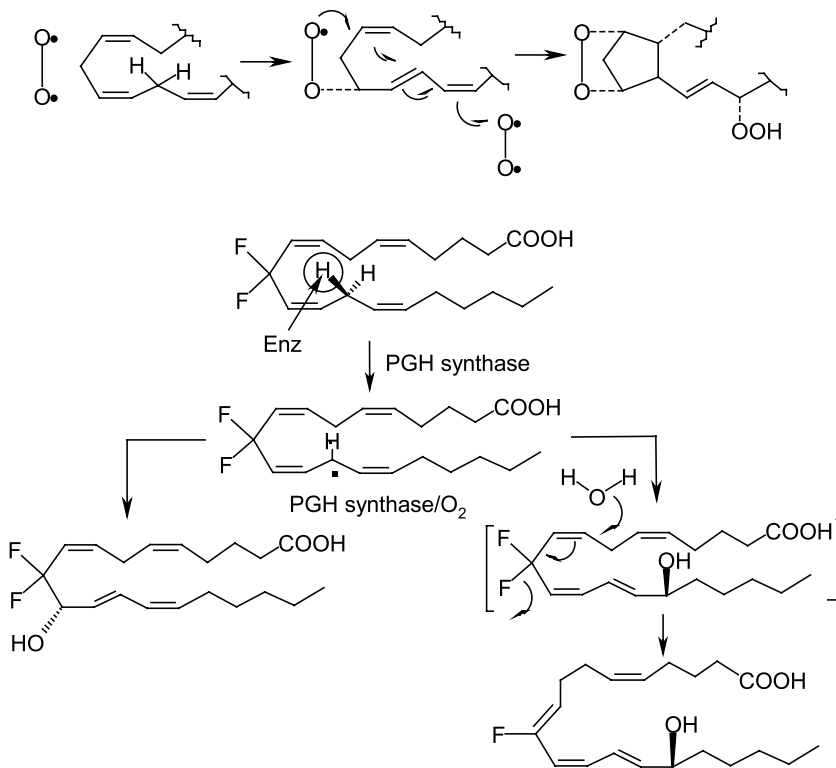


FIG. 4.34 – Conversion de l'acide 10,10-difluoro arachidonique par la PGH synthase.

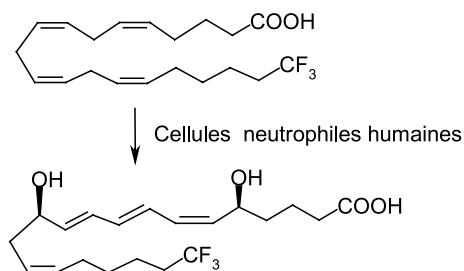


FIG. 4.35 – Biosynthèse du 20,20,20-trifluoroleucotriène B4.

Des analogues fluorés de prostanoides (PGI_1 , PGI_2 et $\text{PGF}_{2\alpha}$) ont été synthétisés en vue d'augmenter la stabilité de ces produits, qui subissent généralement une métabolisation très rapide (figure 4.36). Ces synthèses mettent en jeu la fluoration électrophile [84, 85], le réactif de Reformatsky du bromodifluoroacétate d'éthyle [86] ou un difluorophosphonate dans une réaction de Wittig-Horner (figure 4.37) [87].

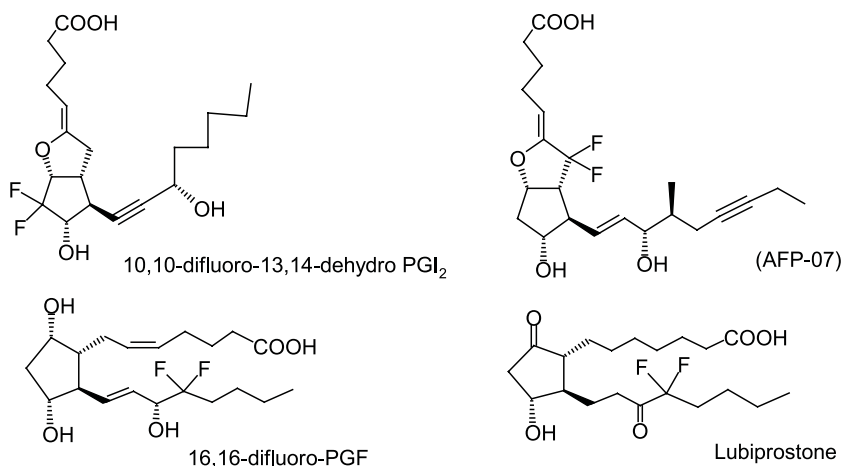


FIG. 4.36 – Exemples de prostacyclines fluorées.

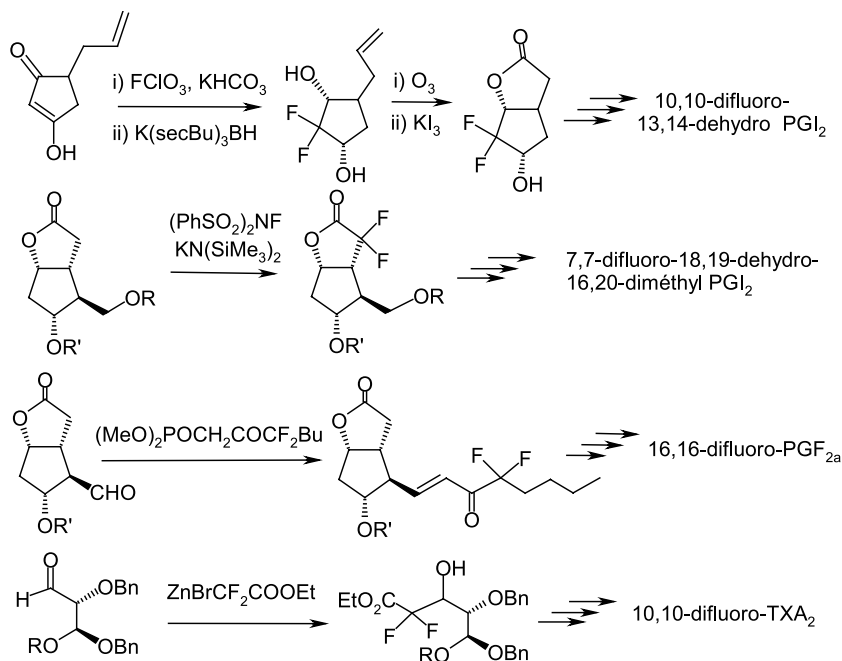


FIG. 4.37 – Préparations de synthons fluorés intermédiaires pour la synthèse de prostacyclines fluorées [85–87].

L'augmentation de la stabilité de la PGI_2 en milieu acide apportée par la présence d'atomes de fluor a été rapportée chapitre 3.

La *lubiprostone*, une 16,16-difluoro-15-céto prostaglandine, est un agoniste de canaux chlorures, actuellement en développement clinique (figure 4.36) (cf. chapitre 8) [88].

L'effet bénéfique pour la stabilité apporté par la présence d'atomes de fluor est mis en évidence dans le cas d'une prostaglandine synthétique (SC-46275). Ce composé possède une activité antisécrétoire protectrice de la muqueuse gastrique. Toutefois, son développement clinique était difficile du fait de l'instabilité de la fonction alcool allylique tertiaire en milieu acide (épimérisation, déshydratation, etc.). Pour y remédier, un atome de fluor a été introduit sur le méthyle C-16 afin de défavoriser la formation du carbocation allylique responsable de ces réactions (figure 4.38). L'analogue fluoré, possède la même activité biologique, mais ne subit ni dégradation, ni réarrangement, et il ne s'épimérise que très lentement [89].

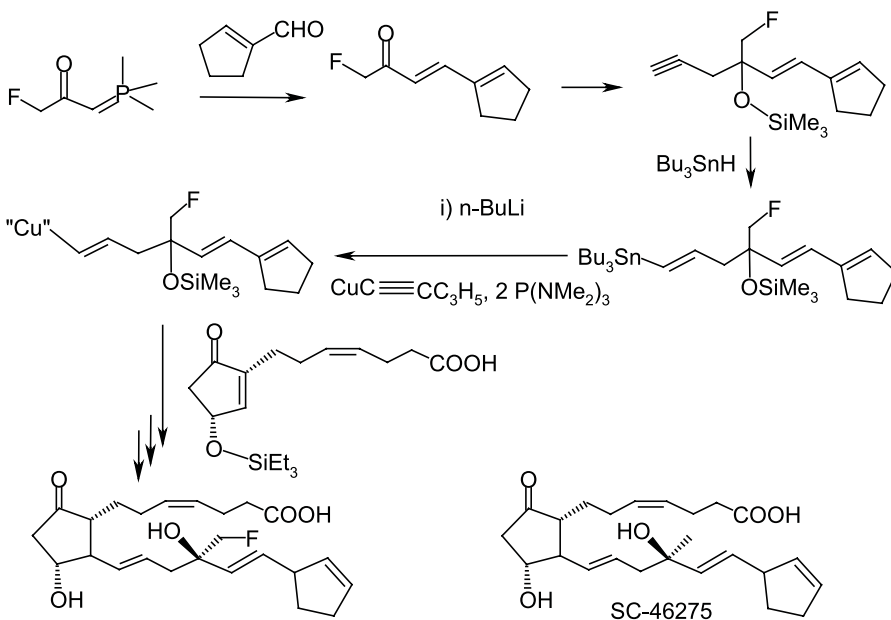


FIG. 4.38 – Synthèse de l'analogue fluoré du composé SC-46275 [89].

4.6 Phéromones et toxines

Des analogues fluorés ont été synthétisés pour évaluer l'effet de la présence d'atomes de fluor sur la détection par les insectes de phéromones ou de composés apparentés, D'éventuels effets sur la réponse comportementale

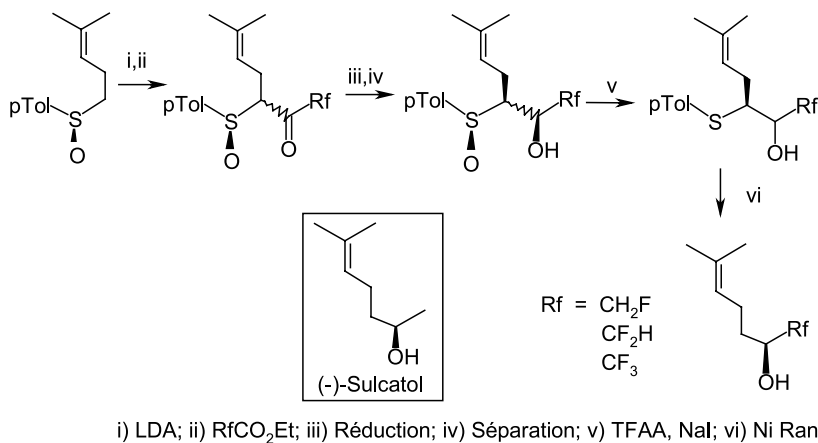


FIG. 4.39 – Préparation des analogues fluorés du sulcatol [90].

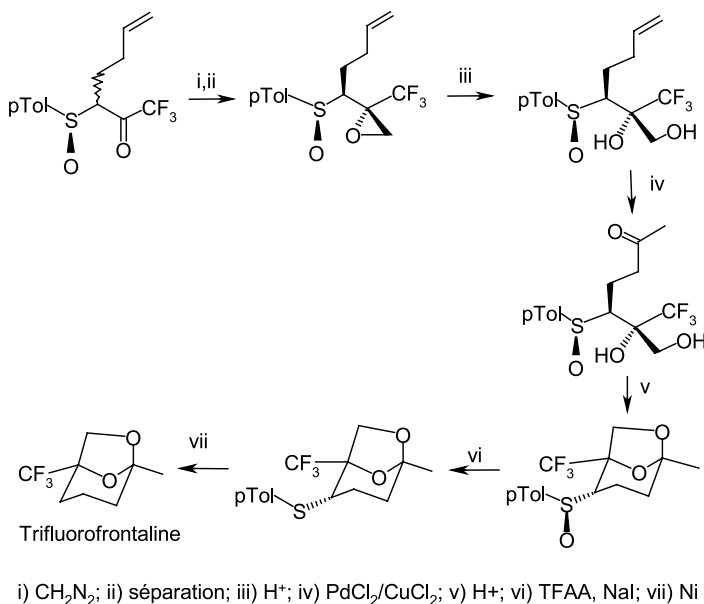


FIG. 4.40 – Synthèse de la trifluorofrontaline [91].

seraient également intéressants afin de trouver des composés aptes à diminuer le potentiel reproductif d'insectes ravageurs. Parmi ces travaux, on peut citer :

- Les synthèses à l'aide de sulfoxydes chiraux d'analogues fluorés du **(R)(-)-sulcatol** et de la **frontaline**, des phéromones d'agréga-tions d'insectes ravageurs du bois (figures 4.39 et 4.40) [90, 91].

– La synthèse d'analogues difluorés en 6 ou en 9 du **disparlure**, dans le cadre d'études concernant le métabolisme de cette phéromone d'un insecte ravageur de forêts (*Gipsy Moth*). Ces composés sont des inhibiteurs micro-molaires d'une époxyde hydrolase, qui régule la dégradation métabolique de la phéromone, ce qui évite la saturation des neurones sensoriels [92]. Depuis, d'autres dérivés monofluorés ont été obtenus stéréosélectivement (figure 4.41) [93].

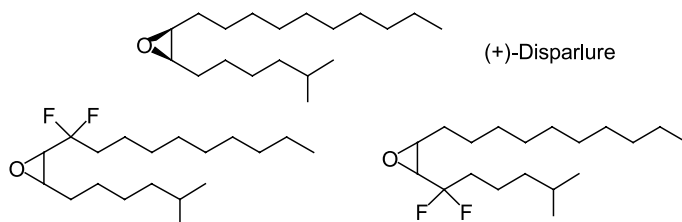


FIG. 4.41 – Analogues fluorés de la disparlure [92].

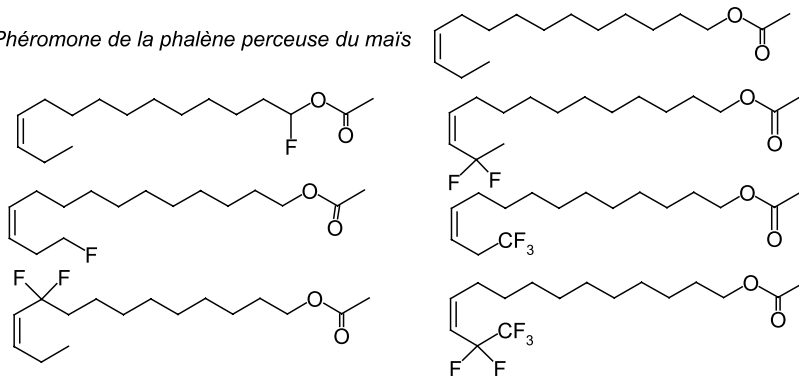
– La synthèse d'analogues fluorés de la **phéromone sexuelle d'une phalène perceuse du maïs** (*European Corn borer moth*) (figure 4.42). L'effet de la présence d'atomes de fluor sur la réponse des mâles à cette phéromone a été comparé à ceux engendrés par les analogues fluorés de phéromones spécifiques d'espèces voisines, mais de structures très proches. Seul, le composé trifluorométhylé terminal s'est avéré être un bon mime de la phéromone de la phalène de maïs, alors que sa présence entraîne une perte d'activité pour d'autres espèces. Inversement la présence d'atomes de fluor en α de la double liaison altère la réponse des phalènes de maïs, mais non celles des autres espèces [94]. Ceci montre l'importance de la répartition de la densité électronique de la molécule de phéromone pour sa liaison avec les récepteurs olfactifs des différents insectes. Une même molécule est apte à se lier avec les récepteurs de plusieurs espèces voisines, bien que ces récepteurs ne soient pas identiques ; cependant les réponses induites peuvent être différentes.

– La synthèse récente d'analogues fluorés de l'eldolide, une phéromone sexuelle d'un ravageur de la canne à sucre [94b].

– **L'acide abscisique**, une hormone végétale, subit une métabolisation rapide par hydroxylation du méthyle 8'. Pour tenter d'augmenter sa stabilité métabolique, pour une utilisation comme régulateur de croissance ou comme herbicide, l'analogue 8'-trifluoré a été synthétisé à partir d'une 2-trifluorométhyl cyclohexanedione. Cette dernière est elle-même préparée par trifluorométhylation radicalaire d'une énamine. La méthylation au pied du groupe CF_3 est une étape délicate, les conditions basiques pouvant conduire à la perte d'un ion fluorure (figure 4.43) [95].

– **La cantharidine** est une toxine isolée à partir de certains poissons. Parmi ses nombreuses activités biologiques, la cantharidine possède des activités

Phéromone de la phalène perceuse du maïs



Eldanolide

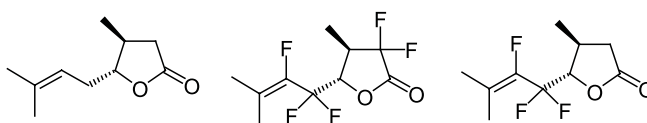


FIG. 4.42 – Analogues fluorés de la phéromone de la phalène perceuse de maïs, et de l'eldolide [94].

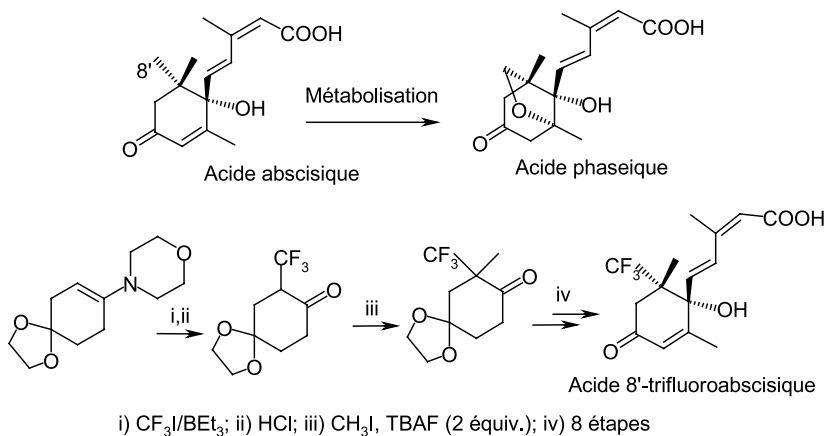


FIG. 4.43 – Synthèse de l'acide trifluoroabscisique [95].

insecticide et herbicide. La cantharidine et la nor-cantharidine sont des inhibiteurs, de conformation rigide, de sérine et de thréonine phosphatases, enzymes importantes de la régulation de processus cellulaires, et donc de la prolifération cellulaire. Les mono- et difluoronorcantharidines ont été synthétisées par réaction de Diels-Alder entre les anhydrides mono- et difluoromaléiques et le furane. Les réactions conduisent sélectivement aux adduits avec les atomes de fluor *exo* (figure 4.44) [96].

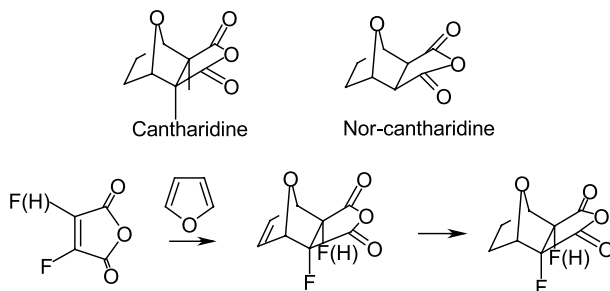


FIG. 4.44 – Cantharidines fluorées [96].

– **Les pyréthriinoïdes** sont des puissants insecticides naturels, agissant au niveau du système nerveux des insectes. Ce sont des esters de l'acide chrysanthémique avec un cyclopenténol substitué. Le remplacement de ce motif par des groupes photochimiquement stables a conduit à des produits utilisables en agrochimie. La grande activité insecticide, jointe à l'absence de toxicité pour les mammifères fait que ces produits (Deltaméthrine, Perméthrine, etc.) ont conquis des marchés extrêmement importants. Des pyréthriinoïdes fluorés ont été synthétisés et mis sur le marché, un des intérêts de la présence de fluor est d'augmenter l'activité acaricide. Quelques exemples de ces produits sont donnés figure 4.45.

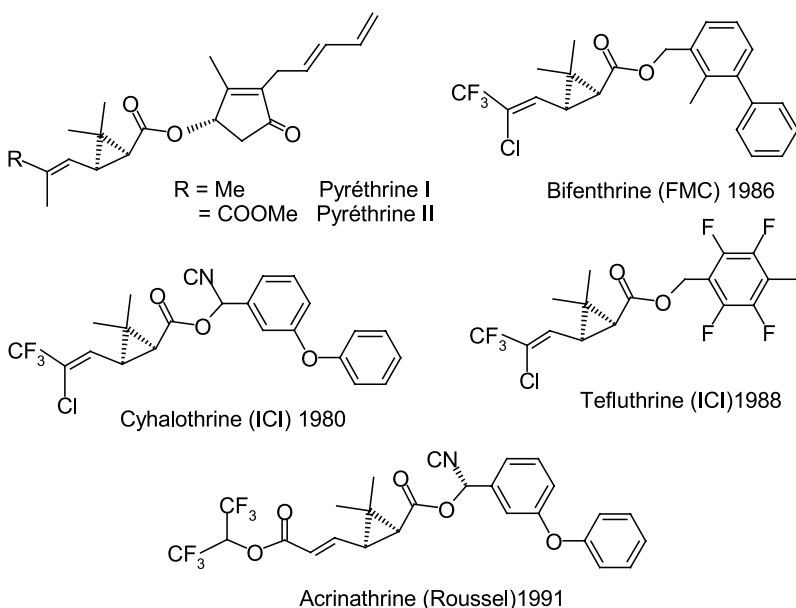


FIG. 4.45 – Exemples de pyréthriinoïdes fluorés.

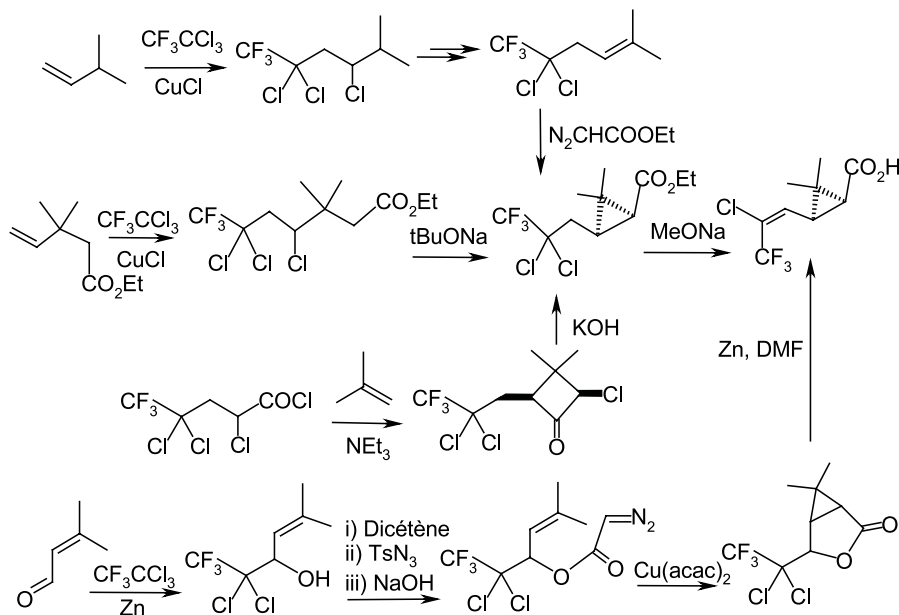


FIG. 4.46 – Synthèses de précurseurs de pyréthriinoïdes fluorés [97–99].

La synthèse du motif *gem*-chlorotrifluorométhyl éthylène commun à beaucoup de pyréthriinoïdes fluorés peut s'effectuer de plusieurs manières : elles sont détaillées dans la figure 4.46. Le trifluorotrichloroéthane (CFC-113a) est le composé de départ le plus souvent utilisé [97–99].

4.7 Alcaloïdes

La préparation de dérivés fluorés d'alcaloïdes n'a encore fait l'objet que de très peu de travaux, probablement du fait de la difficulté des approches synthétiques nécessaires. Ceci rend d'autant plus remarquables les travaux sur la fluoration, en milieu superacide, d'alcaloïdes indoliques, en particulier d'alcaloïdes dimères du *Vinca* [100]. Ces études ont en effet permis la préparation et le développement d'un analogue difluoré de la *vinorelbine* (Navelbine®), un poison du fuseau qui inhibe la polymérisation de la tubuline. Ce composé antiméiotique est utilisé en chimiothérapie anticancéreuse (figure 4.47) [101]. L'analogue difluoré de la vinorelbine, la *vinflunine* possède une activité antitumorale très supérieure, il est actuellement en phase clinique III. L'augmentation de l'activité antitumorale, liée à la présence du fluor ne semble pas avoir encore reçu d'explication [100].

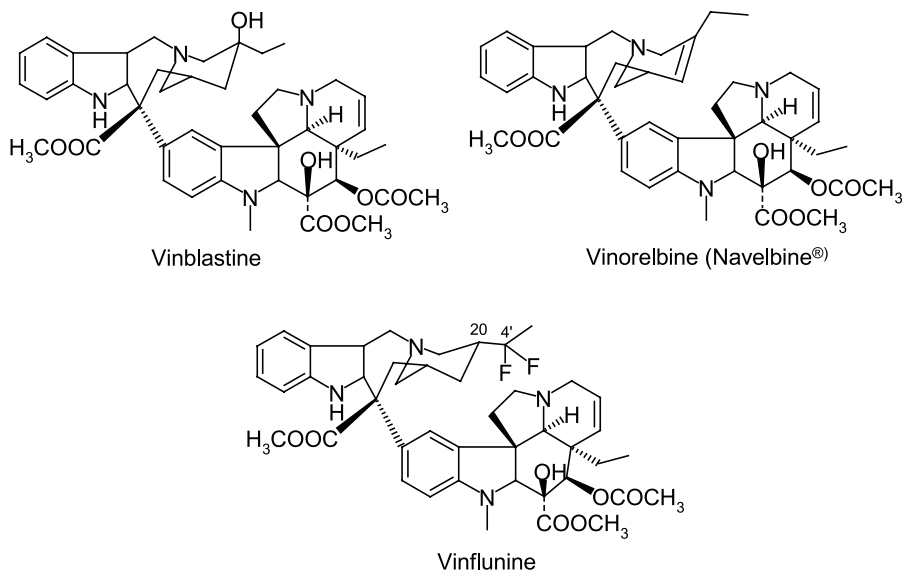
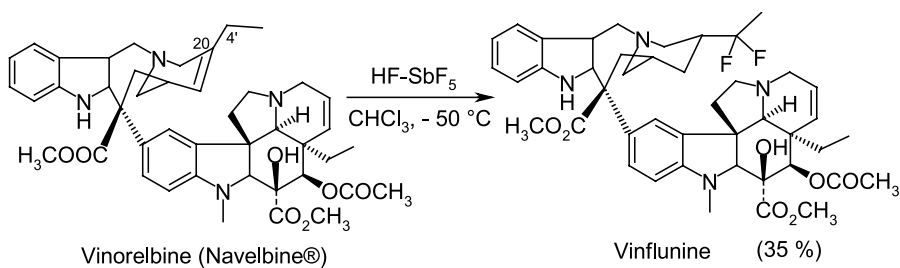
FIG. 4.47 – Antimitotiques dérivés d’alcaloïdes dimères de *Vinca*.

FIG. 4.48 – Préparation de la vinflunine [103, 104].

La fluoration de la vinorelbine s’effectue en milieu super-acide (HF-SbF_5). L’oxydant est soit le *N*-bromosuccinimide, soit un chlorométhane (chloroforme, tétrachlorure de carbone), qui donne naissance à des entités super-électrophiles, tels que des cations chlorométhyles, capables d’arracher un hydrure, permettant ainsi l’introduction de l’halogène (*vide infra*) [103, 104]. La difluoration est sélective elle s’effectue sur la position 4’ du fragment clavamine (figure 4.48) [103]. En dépit de l’utilisation de réactifs extrêmement corrosifs, cette réaction est développée au plan industriel à une échelle importante [103].

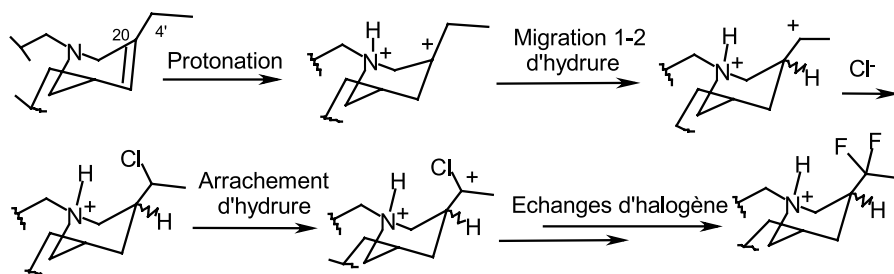


FIG. 4.49 – Mécanisme de fluoration de la Navelbine® [103].

La grande sélectivité de la fluoration est remarquable ; le mécanisme implique l'isomérisation du carbocation résultant de la protonation en position 20 de la double liaison, en une deuxième centré en position 4', plus stable car plus éloigné de l'azote protoné. Ce carbocation piège un ion chlorure, l'hydrogène geminé en 4' est alors arraché par un cation oxydant du milieu (cation dichlorométhyle). L'addition d'un second ion chlorure conduit à un composé dichloré précurseur par échanges chlore-fluor avec l'acide fluohydrique, du composé 4'-difluoré (figure 4.49) [103].

4.8 Macrolides

4.8.1 Epothilone

Les épothilones sont des macrolides cytotoxiques, dont les propriétés antitumorales sont liées, comme celles du taxol, à la stabilisation des microtubules. L'analogue trifluoré (12-CF₃), la fludelone, d'une épothilone synthétique (epothilone 490), a été étudié par Danishesky [105]. Le composé non fluoré très actif *in vitro*, est peu actif *in vivo* du fait d'une métabolisation rapide. La cytotoxicité *in vitro* sur des lignées cellulaires (leucémie lymphoblastique) de l'analogue fluoré est comparable à celle du composé parent hydrogéné, mais des expériences *ex vivo* montre que la présence des atomes de fluor rend le composé métaboliquement plus stable, en doublant la demi-vie plasmatique [105]. La synthèse met en jeu une métathèse (RCM) pour la fermeture du macrolide (figure 4.51) [105c].

4.8.2 Erythromycine

La 8-fluoro-érythromycine (*Flurithromycine*) est commercialisée comme antibiotique (*cf.* chapitre 8). L'atome de fluor augmente la stabilité en milieu acide. La préparation s'effectue par hémisynthèse : fluoration par CF₃OF de l'érythronolide A obtenue par fermentation ; les glycosylations ultérieures s'effectuent également par fermentation (*cf.* figure 8.13, chapitre 8) [106].

4.8.3 Avermectine

L'ivermectine et ses dérivés sont utilisés pour leurs propriétés antiparasitaires en médecine vétérinaire, ils possèdent aussi des propriétés anticonvulsivantes. Des analogues difluorés en position 4', 4'', 13 et 23 ont été synthétisés par fluoration des cétones correspondantes avec le DAST en vue d'obtenir des molécules plus stables (figure 4.52). Ces composés présentent *in vivo* des activités comparables ou supérieures à celles de l'ivermectine [107].

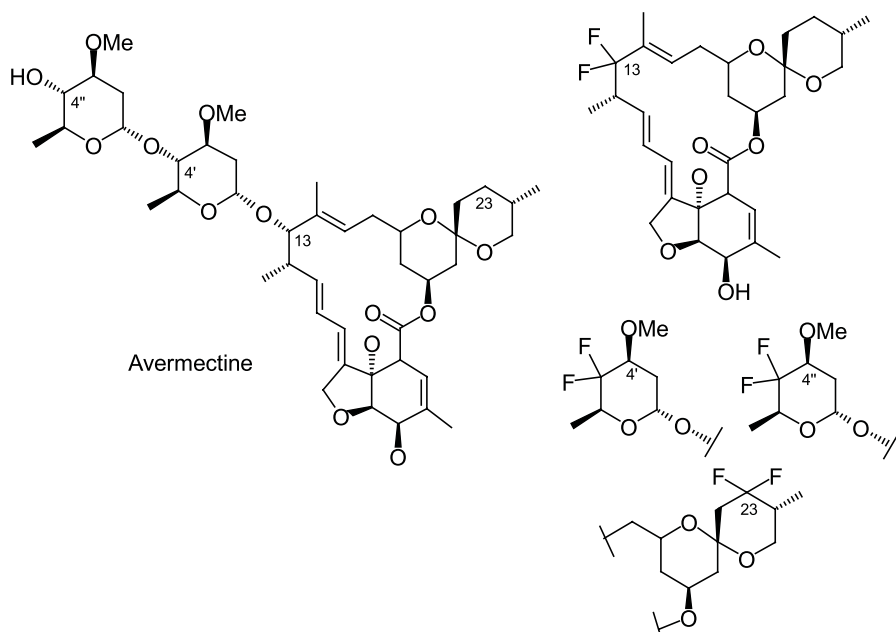


FIG. 4.52 – Dérivés fluorés de l'ivermectine.

4.9 Anthracyclines

Les anthracyclines possèdent non seulement des propriétés antibiotiques, mais certaines comme les dérivés de l'adriamycine et la daunorubicine sont des composés antitumoraux à large spectre. L'usage clinique en est cependant limité par les effets secondaires importants (toxicité cardiaque et phénomène de résistance). De nombreuses modifications structurales de la doxorubicine ont été réalisées aussi bien pour améliorer le profil pharmacologique que pour augmenter l'affinité pour l'ADN [108, 109].

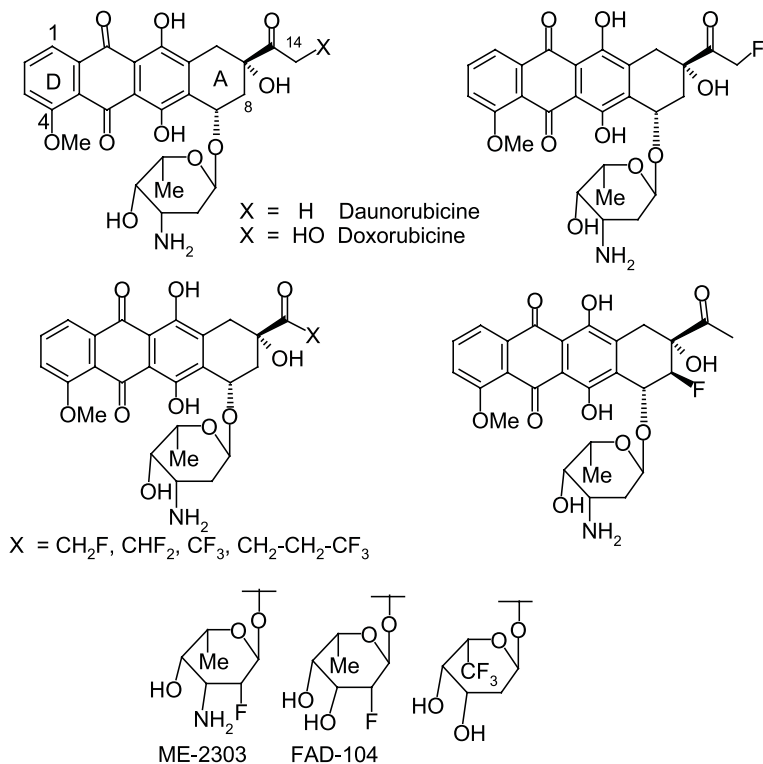


FIG. 4.53 – Exemples d'anthracyclines fluorées [109–112].

Dans cette optique, des atomes de fluor ont été introduits sur toutes les positions des cycles D, sur les positions 7 ou 8 du cycle A [110,111], en position 14 de la chaîne latérale de l'aglycone [110], ainsi que sur le fragment aminoglycoside en vue de ralentir la coupure hydrolytique (figure 4.53) [109,110]. Certains de ces dérivés ont fait l'objet de développement préclinique.

Bibliographie

- [1] a) J.J. Meyer, D. O'Hagan *Chemistry in Britain* **1992**, 785.
 b) D. O'Hagan, D.B. Harper *J. Fluorine Chem.* **1999**, 100, 127.
- [2] a) R.J. Mead, A.J. Oliver, D.R. King *Aust. J. Biol. Sci.* **1979**, 32, 15.
 b) L.E. Twigg, D.R. King *OIKOS* **1991**, 61, 412.
- [3] M. Sanada, T. Miyano, S. Iwadare, J.M. Williamson, B.H. Arison, J.L. Smith, A.W. Douglas, J.M. Leisch, E. Inamine *J. Antibiotics* **1986**, 39, 259.

- [4] R.A. Peters, R.W. Wakelin, P. Buffa, L.C. Thomas *Proc. Roy. Soc. B* **1953**, 40, 497.
- [5] G.O. Morton, J.E. Lancaster, G.E. Van Lear, W. Fulmor, W.E. Meyer *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1535.
- [6] K.A. Reid, J.T.G. Hamilton, R.D. Bowden, D. O'Hagan, L. Dasaradhi, M.R. Amin, D.B. Harper *Microbiology* **1995**, 141, 1385.
- [7] C. Schaffrath, S.L. Cobb, D. O'Hagan *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3913.
- [8] a) D. O'Hagan, C. Schaffrath, S.L. Cobb, J.T.G. Ghamilton, C.D. Murphy *Nature* **2002**, 416, 279.
b) C.J. Dong, F.L. Huang, H. Deng, C. Schaffrath, J.B. Spencer, D. O'Hagan, J.H. Naismith *Nature* **2004**, 427, 561.
- [9] J. Fried, E.F. Sabo *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1455.
- [10] J. Fried, J.A. Edwards in *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Von Nostrand/Reinhold, New York 1972, Vol. 1, p. 432.
- [11] S. Nakanishi, R.L. Morgan, E.V. Jensen *Chem. Ind. (London)* **1960**, 1136.
- [12] a) D.H.R. Barton *New. J. Chem.* **1977**, 1, 315.
b) Daikin Kogyo Co Ltd EP 0118660, 1984.
- [13] G.S. Lal *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2791.
- [14] C.M. Weeks, W.L. Duax, M.E. Wolff *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2865.
- [15] I.E. Busch, V.B. Mahesh *Biochem. J.* **1964**, 93, 236.
- [16] S.M. Abel, D.J. Back, J.L. Maggs, B.K. Park *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* **1993**, 46, 833.
- [17] a) J.C. Blazejewski, M.P. Wilmschurst, M.D. Popkin, C. Wakselman, G. Laurent, D. Nonclercq, A. Cleeren, Y. Ma, H.S. Seo, G. Leclercq *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 335.
b) J.C. Blazejewski, F.R. Dorme, C. Wakselman *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1861.
- [18] P.A. Marcotte, C.H. Robinson *Biochemistry* **1982**, 21, 2773.
- [19] J.C. Blazejewski, F. Le Guyader, C. Wakselman *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1121.
- [20] J.C. Blazejewski, J. Guilhem, F. Le Guyader *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1913.
- [21] Y. Hanzawa, H. Ito, N. Kohara, H. Sasaki, H. Fukuda, T. Morikawa, T. Taguchi Iitaka *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4143.
- [22] J.C. Blazejewski, R. Dorme, C. Wakselman *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 337.
- [23] J.C. Blazejewski *J. Fluorine Chem.* **1990**, 46, 515.
- [24] H. Nemoto, A. Satoh, K. Fukumoto *Tetrahedron* **1995**, 37, 10159.
- [25] H. Nemoto, A. Satoh, K. Fukumoto, C. Kabuto *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 594.
- [26] a) H.F. DeLuca, H.K. Schnoes *Ann. Rev. Biochem.* **1983**, 411, 1983.

- b) L.L. Issa, G.M. Leong, R.L. Sutherland, J.A. Eisman *J. Bone and Mineral Res.* **2002**, 17, 879.
- [27] R.A. Ettinger, H.F. DeLuca *Adv. Drug Res.* **1996**, 28, 269.
- [28] Y. Kobayashi, T. Taguchi, S. Mitsuhashi, T. Eguchi, E. Ohshima, N. Ikekawa *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 4297.
- [29] K. Iseki, T. Nagai, Y. Kobayashi *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 1346.
- [30] K. Ando, F. Kondo, F. Koike, H. Takayama *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 1662.
- [31] G.H. Posner, Q. Wang, G. Han, J.K. Lee, K. Crawford, S. Zand, H. Brem, S. Peleg, P. Dolan, T.W. Kensler *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 3425.
- [32] a) M. Ikeda, H. Matsumura, N. Sawada, K. Hashimoto, T. Tanaka, T. Noguchi, M. Hayashi *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 8, 1809.
b) A. Ohno, M. Shimizu, S. Yamada *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 475.
- [33] G.H. Posner, B.T. Wooddard, K.R. Crawford, S. Peleg, A.J. Brown, P. Dolan, T.W. Kensler *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 2353.
- [34] M.A. Avery *Curr. Pharm.* **1999**, 5, 101.
- [35] A. Abouabdellah, J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, J.C. Gantier, N. Truong Thi Thanh, T. Truong Dinh *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2717.
- [36] N. Truong Thi Thanh, C. Ménage, J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, J.C. Gantier, B. Pradines, J.C. Doury, T. Truong Dinh *J. Med. Chem.* **1998**, 21, 4101.
- [37] P.D. Binh, Le Dinh Cong, D.H. Nhan, T.V. Nhu, N.T. Tien, J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, N. Truong Thi Thanh *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.* **2002**, 96, 677.
- [38] F. Grellepois, F. Chorki, M. Ourévitch, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, J.P. Bégué *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7837.
- [39] F. Chorki, F. Grellepois, M. Ourevitch, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, J.P. Bégué *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1253.
- [40] J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, B. Crousse, M. Ourévitch, F. Chorki, F. Grellepois PCT/FR02/03675 (CNRS), 01/13869.
- [41] I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, G.I.M. Zucco, Y.H. Park, C.M. Sun, T. Brigaud *Tetrahedron* **1992**, 48, 6985.
- [42] I. Ojima, S.D. Kuduk, J.C. Slater, R.H. Gimi, C.M. Sun, S. Chakravarty, M. Ourévitch, A. Abouabdellah, D. Bonnet-Delpon, J.P. Bégué, J.M. Veith, P. Pera, R.J. Bernacki in *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, I. Ojima, J. McCarthy, J. Wells Eds., ACS Symp. Ser. 639, ACS, Washington DC, 1996, pp. 228-243.
- [43] I. Ojima, T. Inoue, S. Lin, S.D. Kuduk, S. Chakravart, J.J. Walsh, T. Cresteil, B. Montserrat, P. Pera, R.J. Bernacki in *Asymmetric Fluoroorganic Chemistry*, P.V. Ramachandran Ed., ACS Symp. Ser. 746, Washington DC, 2000, pp. 158-181.

- [44] A. Abouabdellah, J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, N. Truong Thi Thanh *Synlett* **1996**, 399.
A. Abouabdellah, J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, N. Truong Thi Thanh *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8826.
- [45] I. Ojima, J.C. Slater, P. Pera, J.M. Veith, A. Abouabdellah, J.P. Bégué, R.J. Bernacki. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 133.
- [46] I. Ojima, S.D. Kuduk, S. Chakravarty, M. Ourévitch, J.P. Bégué *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5519.
- [47] J.K. Lanyi *Nature* **1995**, 375, 461.
- [48] R.S.H. Liu, H. Matsumoto, A.E. Asato, M. Denny, Y. Shichida, T. Yoshizawa, F.W. Dahlquist *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7195.
- [49] A.E. Asato, A. Kini, M. Denny, R.S.H. Liu *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2923.
- [50] A. Francesch, R. Alvarez, S. Lopez, A.R. de Lera *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 310.
- [51] A.E. Asato, R.S.H. Liu *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3337.
- [52] A.E. Asato, D. Mead, M. Denny, T.T. Bopp, R.S.H. Liu *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4979.
- [53] W. Gärtner, W. Oesterhelt, P. Towner, H. Hopf, L. Ernst *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7642.
- [54] D. Mead, R. Loh, A.E. Asato, R.S.H. Liu *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2873.
- [55] Y. Hazawa, K. Kawagoe, N. Kobayashi, T. Oshima, Y. Kobayashi *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2877.
- [56] a) D. Mead, A.E. Asato, M. Denny, R.S.H. Li *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 259.
b) J. Ni, R.S.H. Liu *Synth. Commun.* **2002**, 32, 3695.
c) T. Taguchi, A. Hosoda, Y. Kobayashi *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6209.
- [57] Y. Hanzawa, M. Suzuki, Y. Kobayashi, T. Taguchi, Y. Iitaka *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1718.
- [58] V.J. Rao, F. Derguini, K. Nakanishi, T. Taguchi, A. Hosoda, Y. Hanzawa, Y. Kobayashi, C.M. Pande, R.H. Callender *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6077.
- [59] B.A. Pawson, K.K. Chan, J. DeNoble, R.J.L. Han, V. Piermattie, A.C. Specian, S. Srisethnil, P.W. Trown, O. Bohoslawec, L.J. Machlin, E. Gabriel *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 1059.
- [60] J. Liu, L.U. Colmenares, R.S.H. Liu *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8495.
- [61] D. Hoischen, L.U. Colmenares, J. Liu, C.J. Simmons, G. Britton, R.S.H. Liu *Bioorg. Chem.* **1998**, 26, 365.
- [62] D. Hoischen, L.U. Colmenares, I. Koukhareva, M. Ho, R.S.H. Liu *J. Fluorine Chem.* **1999**, 97, 165.
- [63] I. Kumadaki, M. Hirai, M. Koyama, T. Nagai, A. Ando, T. Miki *Synth. Commun.* **1989**, 19, 173.

- [64] Y. Kobayashi, T. Taguchi *Jpn Kokai Tokkyo Koho* JP 01,224,346, 1989.
- [65] M. Koyama, T. Takagi, A. Ando, I. Kumadaki *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 1466.
- [66] S. Urano, M. Matsuo, T. Sakanata, I. Uemura, M. Koyama, I. Kumadaki, K. Fukuzawa *Arch. Biochem. Biophys.* **1993**, 303, 10.
- [67] M. Homma, K. Aoyagi, Y. Aoyama, H. Ogoshi *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4343.
- [68] H. Tamiaki, Y. Nagata, S. Tsudzuki *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2471.
- [69] N. Nishino, R.W. Wagner, J.S. Lindsey *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7534.
- [70] G. Li, Y. Chen, J.R. Missert, A. Rungta, T.J. Dougherty, Z.D. Grossman, R.K. Pandey *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1785.
- [71] S.E. Boiadjev, D.A. Lightner *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 399.
- [72] Porphyrin Photosensitization in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 160, D. Kessel, T.J. Dougherty Eds., Plenum, New York, 1983.
- [73] A. Ando, T. Shinada, S. Kinoshita, N. Arimura, M. Koyama, T. Nagai, T. Miti, I. Kumadaki, H. Sato *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 2175.
- [74] I. Kumadaki, A. Ando, M. Omote *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 67.
- [75] a) M. Omote, A. Ando, T. Takagi, M. Koyama, I. Kumadaki *Heterocycles* **1997**, 44, 89.
b) M. Omote, A. Ando, K. Sato, I. Kumadaki *Tetrahedron* **2001**, 57, 8085.
- [76] a) M. Tavasli, D. O'Hagan, C. Pearson, M.C. Petty *Chem. Commun.* **2002**, 1226.
b) D.J. Hodgson, K.Y.Y. Lao, B. Dawson, P.H. Buist *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 3688.
- [77] P.Y. Kwok, F.W. Muellner, C.K. Chen, J. Fried *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3684.
- [78] T. Morikawa, T. Nishiwaki, K. Nakamura, Y. Kobayashi *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 813.
- [79] Y. Tanaka, T.M. Klauck, W. Jubiz, T. Taguchi, Y. Hanzawa, A. Igarashi, K. Inazawa, Y. Kobayashi, R.G. Briggs *Archiv. Biochem. Biophys.* **1988**, 263, 178.
- [80] J.B. Ducep, J.F. Nave, P.R. Zimmerman *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, 2, 213.
- [81] T. Taguchi, T. Takigawa, A. Igarashi, Y. Kobayashi, Y. Tanaka, W. Jubiz, R.G. Briggs *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1666.
- [82] P.Y. Kwok, F.W. Muellner, J. Fried *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3692.
- [83] Y. Tanaka, T.M. Klauck, W. Jubiz, T. Taguchi, Y. Hanzawa, A. Igarashi, K. Inazawa, Y. Kobayashi, R.G. Briggs *Archiv. Biochem. Biophys.* **1988**, 263, 178.
- [84] J. Fried, M. Mitra, M. Nagarajan, M.M. Mehrotra *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 234.

- [85] C.S. Chang, M. Negishi, T. Nakano, Y. Morizawa, Y. Matsumura *Prostaglandins* **1997**, 53, 83.
- [86] J. Fried, E.A. Hallinan, M. Szewedo Jr *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3871.
- [87] B.J. Magerlein, W.L. Miller *Prostaglandins* **1975**, 9, 527.
- [88] a) R. Ueno, J. Cuppoletti PCT 2003, WO 0330912 (*Chem. Abstract* **2003**, 138, 314623).
- b) R. Ueno PCT 2002, WO 0289812 (*Chem. Abstract* **2002**, 137, 346936).
- [89] P.W. Collins, R.L. Shone, A.F. Gasieski, W.E. Perkins, R.G. Bianchi *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, 2, 1761.
- [90] A. Arnone, P. Bravo, W. Panzeri, F. Viani, M. Zanda *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 117.
- [91] P. Bravo, E. Corradi, M. Frigerio, S.V. Meille, W. Panzeri, C. Pesenti, F. Viani *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6317.
- [92] S.G. Graham, G.D. Prestwich *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2956.
- [93] J. Filmon, D. Grée, R. Grée *J. Fluorine Chem.* **2001**, 107, 271.
- [94] a) J.A. Klun, M. Schwarz, N. Wakabayashi, R.M. Waters *J. Chem. Ecol.* **1994**, 20, 2705.
- b) T. Itoh, K. Kudo, K. Yokota, N. Tanaka, S. Haysase, M. Renou *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 406.
- [95] T.W. Balko, S.C. Fields, J.D. Webster *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6347.
- [96] M. Essers, B. Wibbeling, G. Haufe *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5429.
- [97] D. Arlt, M. Jautelat, R. Lantzsch *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 2139.
- [98] D. Bellus *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1827.
- [99] M. Fujita, K. Kondo, T. Hiyama *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1987**, 60, 4385.
- [100] J.C. Jacquesy, J. Fahy in *Biomedical Chemistry: Applying Chemical Principles to the Understanding and Treatment of Disease*, P.F. Torrence Ed., John Wiley, 2000, N.Y., pp. 227-246.
- [101] a) P. Mangeney, R.Z. Andriamialisoa, J.Y. Lallemand, N. Langlois, Y. Langlois, P. Potier *Tetrahedron* **1979**, 35, 2175.
- b) B.T. Hill, H.H. Fiebig, W.R. Waud, M.F. Poupon, F. Colpaert, A. Kruczynski *Eur. J. Cancer* **1999**, 35, 512.
- [102] A. Martin, M.P. Jouannetaud, J.C. Jacquesy *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2967; *ibidem* 7731.
- [103] a) C. Berrier, J.C. Jacquesy, M.P. Jouannetaud, C. Lafitte, Y. Vidal, F. Zunino, J. Fahy, A. Duflos *Tetrahedron* **1998**, 54, 13761.
- b) J.C. Jacquesy, C. Berrier, M.P. Jouannetaud, F. Zunino, J. Fahy, A. Duflos, J.P. Ribet *J. Fluorine Chem.* **2002**, 114, 139.
- [104] J. Fahy, A. Duflos, P. Ribet, J.C. Jacquesy, C. Berrier, M.P. Jouannetaud, F. Zunino *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8576.
- [105] a) A. Rivkin, K. Biswas, T.C. Chou, S.J. Danishefsky *Org. Lett.* **2002**, 4, 4081.

- b) T.C. Chou, H. Dong, A. Rivkin, F. Yoshimura, A.E. Gabarda, Y.S. Cho, W.P. Tong, S.J. Danishefsky *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4762.
- c) A. Rivkin, F. Yoshimura, A.E. Gabarda, Y.S. Cho, T.C. Chou, H. Dong, S.J. Danishefsky *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10913.
- [106] a) L. Toscano, L.M. Cappelletti (Pierrel). Eur. Pat. (1982), EP 82-200019 19820108. *Chem. Abstract.* **1982**, 97, 196812.
- b) L. Toscano, G. Fioriello, R. Spagnoli, L. Cappelletti, G. Zanuso *J. Antibiotics* **1983**, 36, 1439.
- [107] P.T. Meinke, W.L. Shoop, B.F. Michael, T.A. Blizzard, G.R. Dawson, M.H. Fisher, H. Merzik *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3643.
- [108] L.W. Hertel, R.J. Ternansky in *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biological Applications*, R. Filler Ed., Elsevier Amsterdam 1993, pp. 38-52.
- [109] A. Guidi, F. Canfarini, A. Giolitti, F. Pasqui, V. Pestillini, F. Arcamone in *Anthracycline Antibiotics*, ACS Symp. Ser. 574, 1995, Washington DC, pp. 47-58.
- [110] a) T. Matsumoto, M. Ohsaki, F. Matsuda, S. Terashima *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4419.
- b) F. Matsuda, T. Matsumoto, M. Ohsaki, S. Terashima *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1991**, 64, 2983.
- c) G. Giannini *Med. Chem. Rev. – Online* **2004**, 1, 47.
- [111] Y. Takagi, K. Nakai, T. Tsuchiya, T. Takechi *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1582.
- [112] Y.S. Rho, S. Par, Y.S. Sun, I. Cho, C. Lee, H.S. Kang, C. Cheong *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, 19, 74.

Chapitre 5

Dérivés fluorés d'acides α -aminés et de protéines

LES ACIDES α -AMINÉS FLUORÉS peuvent induire des effets multiples sur le fonctionnement cellulaire :

- interaction avec les enzymes métaboliques : ce sont des unités peptidomimétiques ou des entités réactives utilisées pour la conception d'inhibiteurs d'enzymes soit réversibles (analogue de substrat) soit irréversibles (substrat suicide) ;
- incorporés dans des peptides, ils en influencent le transport ;
- modification des propriétés de ligands de récepteurs d'acides aminés neurotransmetteurs : caractère agoniste ou antagoniste et affinité ;
- effets sur la répression de la biosynthèse de neurotransmetteurs endogènes, dans le cas où l'acide aminé serait le précurseur d'un neurotransmetteur.

Par ailleurs, la présence d'un acide aminé fluoré dans un peptide influence ses propriétés sur le plan de :

- sa lipophilie (hydrophobicité, diminution du pKa des fonctions voisines) ;
- sur la conformation par son volume, sur la stabilité hydrolytique du peptide qui contient l'acide aminé fluoré par son effet électronique. L'importance de ces différents effets dépendra bien sûr du site de la fluoration.

Enfin, les atomes de fluor d'un acide aminé fluoré peuvent servir de sonde en RMN du ^{19}F Fluor, et en imagerie médicale dans le cas du ^{18}F Fluor, lorsqu'un acide aminé fluoré marqué est incorporé dans une protéine, ce qui procure des outils pour des études cinétiques, structurales ou pour des investigations cliniques.

Les multiples applications des acides aminés fluorés en chimie médicinale et en enzymologie expliquent le très grand nombre d'études qui leur sont consacrées. Les chimistes de synthèse ont mis à la disposition des chimistes des protéines et des biologistes un incroyable éventail d'acides aminés fluorés, aussi n'est-il pas question de donner dans ce chapitre une vision exhaustive de ces travaux, qui ont fait l'objet d'un livre et d'une revue récente [1]. Nous nous limiterons à une présentation d'exemples représentatifs d'analogues fluorés d'acides aminés protéogéniques, en insistant sur les aspects synthétiques propres à la chimie du fluor.

Nous considérerons d'abord les analogues fluorés d'acides aminés naturels, où un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été remplacés par des atomes de fluor ou par un groupe fluoroalkyle sans autre modification structurale. Du fait de leur importance, une place particulière a été faite aux acides aminés α -fluoroalkylés. Nous terminerons ce chapitre par un aperçu sur les polypeptides et les protéines comportant des acides aminés fluorés.

5.1 Acides aminés aliphatiques fluorés

5.1.1 Alanines

Les propriétés antibactériennes et antivirales des mono-, di-, et trifluoroalanines sont liées à leur capacité d'inhiber irréversiblement de nombreuses enzymes (*cf.* chapitre 7) [2]. Elles ont suscité de nombreux travaux de synthèse. Nous ne rapportons que les plus récents ou les plus significatifs, nous n'insisterons ni sur les synthèses qui utilisent des méthodes communes à tous les acides aminés [1a] ni sur des techniques de fluoration électrophile, qui ont fait l'objet d'une revue récente [1b].

Notons d'abord que les fluoroalanines peuvent être considérées comme des glycines α -fluorométhylées, mais à la différence des acides aminés α -fluorométhylés, un hydrogène acide est présent sur le carbone α , ce qui rend la racémisation ou la perte d'un ion fluorure très facile.

La monofluoroalanine est accessible, sous forme racémique, par les méthodes conventionnelles ou par fluorométhylation d'un anion glycinate masqué par un monofluorohalogénocarbonate (CH_2ClF) [3, 4].

La (*S*)-fluoroalanine énantiomériquement pure a été préparée par voie enzymatique à partir du 3-fluoropyruvate en présence d'alanine déshydrogénase [5], et par voie chimique à partir de l'énantiomère (*S*)-*p*-tolyl méthylsulfoxyde (figure 5.1) [6]. L'analogue marqué au ^{18}F a été préparé pour l'imagerie en tomographie d'émission de positons (PET) en vue de diagnostic en cancérologie [7].

Deux préparations de la difluoroalanine sont décrites. L'intermédiaire-clé de la première est un thioalkyl aminoré préparé par le réarrangement d'une oxazoline difluorométhylée en milieu acide en présence d'éthane thiol (figure 5.2) [8, 9]. La seconde est l'alkylation d'un anion glycinate par un

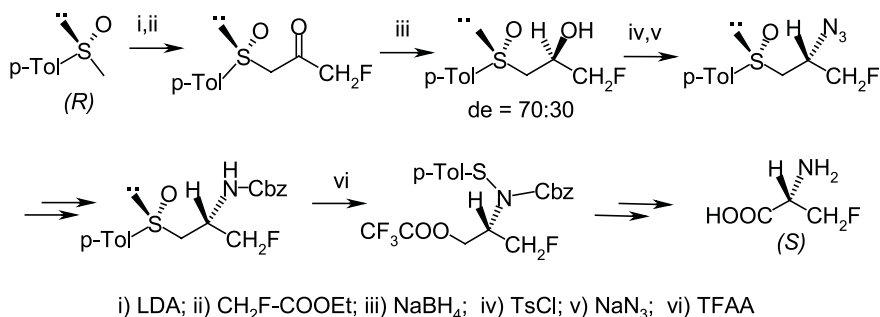


FIG. 5.1 – Synthèse asymétrique de la (S)-fluoroalanine [6].

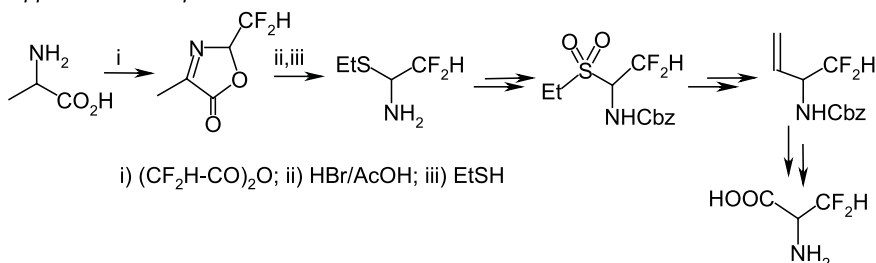
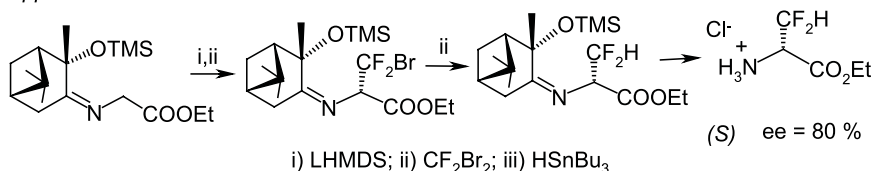
Approche racémique*Approche chirale*

FIG. 5.2 – Préparation de la difluoroalanine [9, 11].

difluorohalogénométhane (CHClF_2) [10]. Cette alkylation a également été réalisée en utilisant CF_2Br_2 comme agent alkylant de l'anion d'un glycinate chiral, elle conduit, après réduction du brome avec l'hydruire de tributyl étain, au (S)-difluoroalaninate d'éthyle avec un excès énantiomérique de 80 %. L'hydrolyse de l'ester n'a pas été réalisée (figure 5.2) [11].

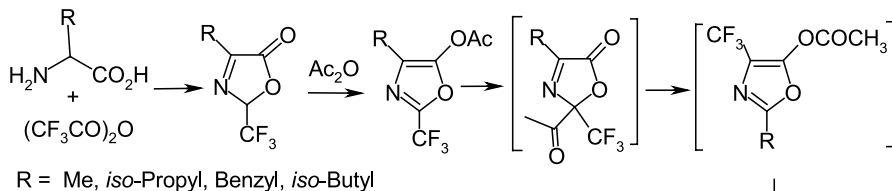
La trifluoroalanine ne peut être préparée par alkylation d'un anion glycine avec des halogénures de trifluorométhyle, car ce ne sont pas des réactifs électrophiles capables d'alkyler les énolates. De nombreuses synthèses ont été publiées, mais aucune d'elles n'est pleinement satisfaisante. Les trois principales sont :

- l'introduction sur un substrat fluoré d'un réactif nucléophile susceptible d'être précurseur de la fonction acide [12, 13, 22] ;

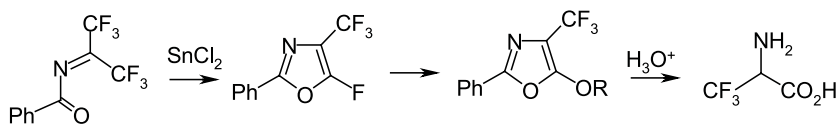
- par acylation d'un substrat adéquat avec un substrat fluoré (l'anhydride trifluoroacétique, hexafluoroacétone, etc.) [14–16] ;
- la réduction des imines du trifluoropyruvate [17–19].

Dès la fin des années 1960, des synthèses sont apparues basées sur des additions de réactifs nucléophiles (bromure de vinyl magnésium, HCN, isonitrile) sur des *N*-acyl imines dérivées du trifluoroacétaldéhyde (fluoral), la fonction acide étant ensuite introduite par une oxydation ou une hydrolyse appropriées [12,13]. Ces approches ont également permis la préparation d'homologues fluoroalkylés supérieurs de la trifluoroalanine, et de trifluoroalanines non racémiques (*vide infra*). Cependant, la préparation d'acylimine du fluoral étant relativement délicate, des stratégies ont été élaborées à partir d'autres précurseurs. Par exemple, l'anhydride trifluoroacétique, forme avec un acide aminé une trifluorométhyl oxazoline qui conduit, après réarrangement, à la trifluoroalanine (figure 5.3) [14]. L'hexafluoroacétone a également été utilisée : son acylimine est le précurseur d'un trifluorométhyl fluorooxazole, dont l'hydrolyse conduit à la trifluoroalanine [15]. De nombreuses améliorations de cette voie de synthèse sont apparues depuis (figure 5.3) [16].

A partir de l'anhydride trifluoroacétique



A partir de la hexafluoroacétone



A partir du trifluoropyruvate

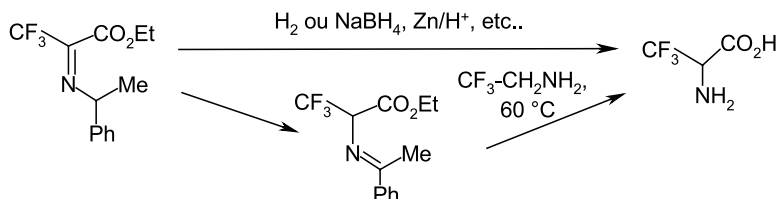


FIG. 5.3 – Exemples de préparation de la trifluoroalanine [14, 15, 18].

La trifluoroalanine est également préparé par réduction d'imines du trifluoropyruvate. Le trifluoropyruvate d'éthyle est disponible commercialement ; il est préparé soit à partir de l'époxyde du perfluoropropène, soit par trifluorométhylation de l'oxalate d'éthyle ou de *t*-butyle. Ses imines sont obtenues par déshydratation des aminaux correspondants ou par une réaction de Staudinger [1c]. Elles peuvent aussi être obtenues par carbonylation, catalysée par le palladium, de l'iodure de trifluoroacétamidoyle, un composé facilement accessible (*cf.* chapitre 3) (figure 5.4) [17]. La réduction soit chimique, soit catalytique des imines, conduit aux trifluoroalanines protégées. Lorsque l'imine est dérivée de la α -phénéthylamine, un transfert d'hydrure intramoléculaire conduit à l'imine régioisomère, qui peut être hydrolysée en trifluoroalanine [18].

De nombreuses synthèses asymétriques de la trifluoroalanine ont été proposées, bien que celle-ci puisse subir très facilement une racémisation ou une déhydrofluoration [12]. Ces synthèses font généralement appel à une étape de réduction d'imine ou d'énamine. Cette réduction implique, soit un catalyseur chiral, soit un auxiliaire chiral.

L'hydrogénation d'imines dérivées du trifluoropyruvate en présence d'un complexe chiral de palladium ((*R*)-BINAP) conduit au (*R*)-trifluoroalaninate d'éthyle avec un excès énantiomérique (e.e.) d'environ 90 % [19]. Les e.e. sont très dépendants du solvant de la réaction, les meilleurs excès sont obtenus dans le trifluoroéthanol. Ils sont bien supérieurs à ceux obtenus avec les oxazaborolidines de Corey [17].

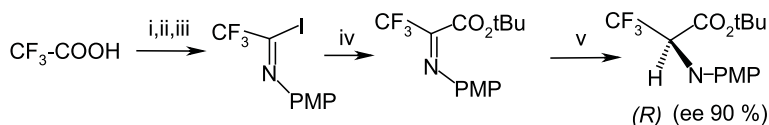
La réduction asymétrique d'oximes du 2-trifluoroacétyl furane, par le di-borane en présence d'un amino alcool chiral, a également permis une élégante synthèse des deux énantiomères de la trifluoroalanine, l'étape clé étant la séparation des deux oximes (*Z*) et (*E*) (figure 5.4) [20].

Deux autres synthèses de la trifluoroalanine utilisent des auxiliaires chiraux. Dans la première, le groupe chiral est un sulfinyl en β d'une énamine trifluorométhylée, celle-ci est réduite avec un excès diastéréomérique de 90 % [21]. La seconde met en jeu une réaction de Strecker avec TMSCN et l'oxazolidine formé entre le fluoral et le phénylglycinol, l'excès diastéréomérique de la réaction est de 80 % (figure 5.4) [22].

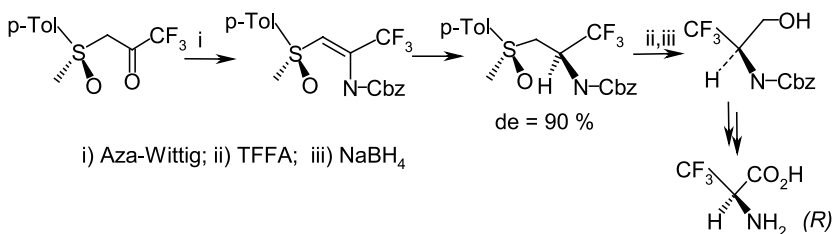
Bien que fragiles, les alanines fluorées ont pu être incorporées dans des dipeptides [23–25]. L'inhibition d'enzymes à phosphate de pyridoxal par les fluoroalanines a été largement étudiée : citons l'alanine racémase [2, 26, 27], la tyrosine phénol-lyase [28a], la cystathionone γ -lyase [26, 29], la tryptophane indole-lyase (*cf.* chapitre 7) [29, 30].

Contrairement à la trifluoroalanine, les homologues supérieurs (Rf au lieu de CF₃) peuvent être préparés directement par fluoroalkylation d'imines du glyoxalate d'éthyle avec un perfluoroalkyllithium préparé *in situ* par échange halogène-métal entre l'iodure de perfluoroalkyle et le méthyl lithium

A partir d'iodure de trifluoroacétylimidoyle

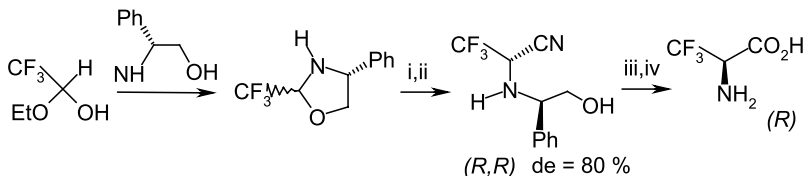


i) PPh_3 , Et_3N ; ii) *p*-anisidine; iii) NaI /acétone; iv) CO , $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, K_2CO_3 ; v) H_2 (100 atms), (*R*)-BINAP, $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$, TFE, rt, 24 h.

A partir du *p*-tolyl méthyl sulfoxyde chiral

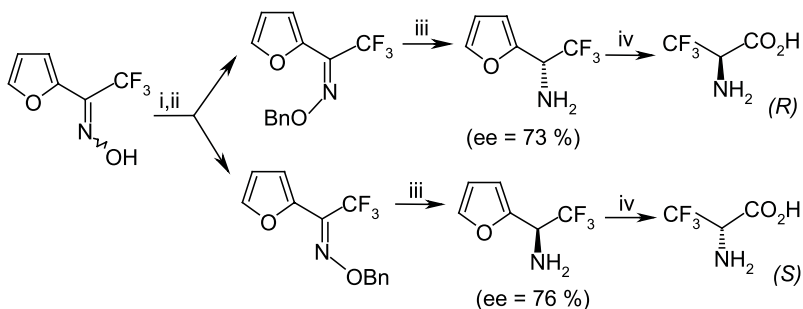
i) Aza-Wittig; ii) TFFA; iii) NaBH_4

A partir du fluoral et du phényl glycinol



i) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; ii) TMSCN ; iii) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$; iv) HCl

A partir du trifluoroacétylfurane



i) séparation; ii) BnBr ; iii) BH_3/THF , Diphénylprolinol; iv) O_3/MeOH

FIG. 5.4 – Synthèses asymétriques de la trifluoroalanine [19–22].

(figure 5.5) [30]. La carbonylation des iodures de perfluoroalkyl imidoyle, décrite précédemment pour la préparation de la trifluoroalanine, est également efficace pour celle de ses homologues supérieurs [17].

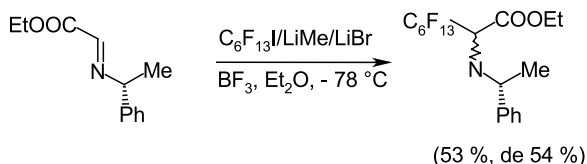


FIG. 5.5 – Préparation d'analogues supérieurs de la trifluoroalanine [23].

5.1.2 Valines, leucines et isoleucines

Les analogues fluorés d'acides aminés à chaîne latérale alkylée non polaire ont surtout été préparés en vue d'études structurales sur l'auto-assemblage des protéines. La présence d'un groupe fortement hydrophobe sur la chaîne latérale d'un polypeptide, tel un groupe fluoroalkyle, peut *a priori* fortement influencer les interactions inter-hélices.

Nous ne rapporterons pas les nombreuses préparations de dérivés mono-, di-, et hexafluorés de la valine, de la norvaline, de la leucine, de la norleucine, et de l'isoleucine qui utilisent les méthodes conventionnelles de la chimie des acides aminés [1a] : amination d'un acide α-bromé [32], azlactone [33], réaction de Strecker suivie d'une résolution du produit racémique par transamination [34], réaction de Strecker asymétrique [35], amidocarbonylation d'aldéhyde trifluorométhyle [33], etc. Les énantiomères purs sont généralement obtenus par résolution enzymatique du composé racémique [36].

Les hexafluorovalines énantiomériquement pure ont été préparées par séparation du mélange de diastéréoisomères résultant de l'addition de Michael d'une amine chirale sur un ester de l'acide *bis*-(trifluorométhyle) acrylique. La présence des deux groupes CF_3 renverse le sens de l'addition de Michael (figure 5.6) [37,38].

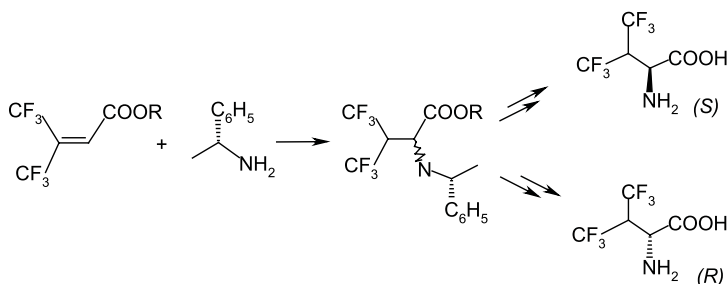
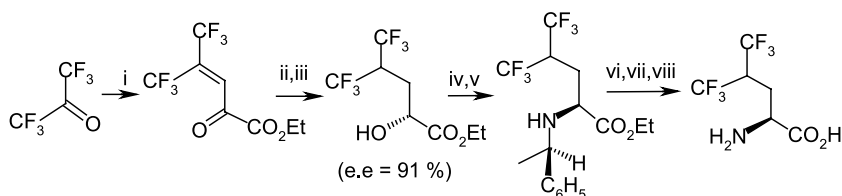


FIG. 5.6 – Préparation de l'hexafluorovaline.

La (*S*)-hexafluoroleucine a été préparée à partir de l'hexafluoroacétone par une réaction de Wittig-Horner, la réduction du carbonyle de l' α -cétoster avec la levure de boulanger conduit à l'alcool (*R*), qui est ensuite transformé en amine [41]. Une seconde approche est une réaction de Wittig à partir de l'aldéhyde de Garner et un phosphorane de Middleton, préparé à partir d'un dithiétane et de triphénylphosphine. La réduction de la double liaison, suivie de l'oxydation de la fonction alcool conduit à l'hexafluoroleucine [39]. Une troisième synthèse a été réalisée à partir de la *L*-sérine [40] et de l'hexafluoroacétone (figure 5.7).



- i) Triphénylphosphoranylidène pyruvate d'éthyle; ii) H_2 , Pd/C; iii) Levure de boulanger; iv) Tf_2O ; v) Phénéthylamine; vi) H_2 , Pt/C; vii) HCl 6N; viii) Oxyde de propylène

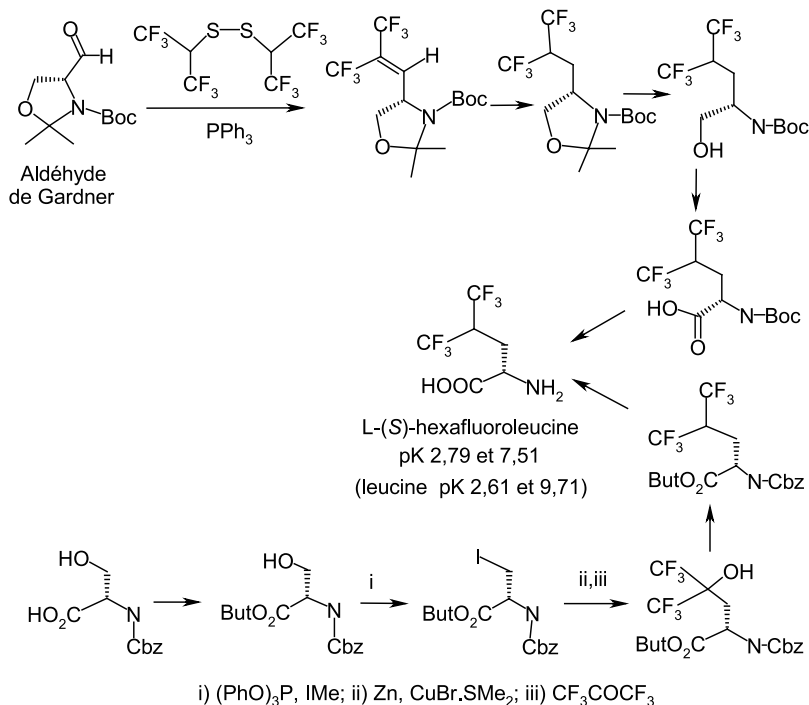


FIG. 5.7 – Synthèses des (*R*)- et (*S*)-hexafluoroleucine [39–41].

Il faut noter que malgré l'éloignement des groupes CF_3 de la fonction amine, le pK_a est abaissé de 2 unités [39].

Les acides aminés non ramifiés substitués par une chaîne fluoroalkylée sur un carbone distant d'un ou plusieurs méthylènes de la fonction amino acide ont été préparés sous forme racémiques par diverses méthodes [42,43]. Sous forme non racémique, les analogues perfluoroalkylés de la norvaline et de la norleucine (C_2F_5 et plus) ont été préparés par bromation de l'anion formé à partir d'une oxazolidinone chirale d'Evans dérivée d'un acide $\text{RfCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$. La substitution du brome par un azoture et sa réduction conduisent aux acides aminés (figure 5.8) [44].

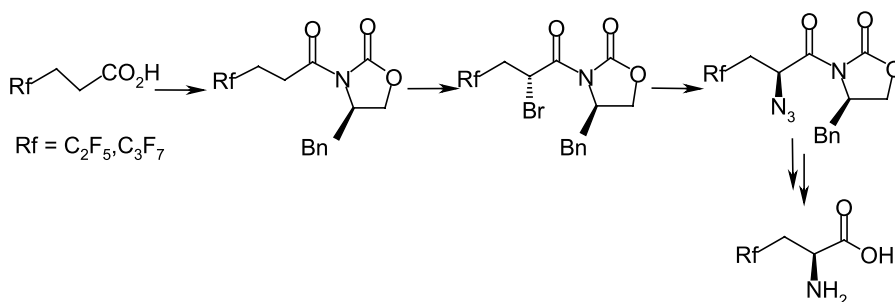


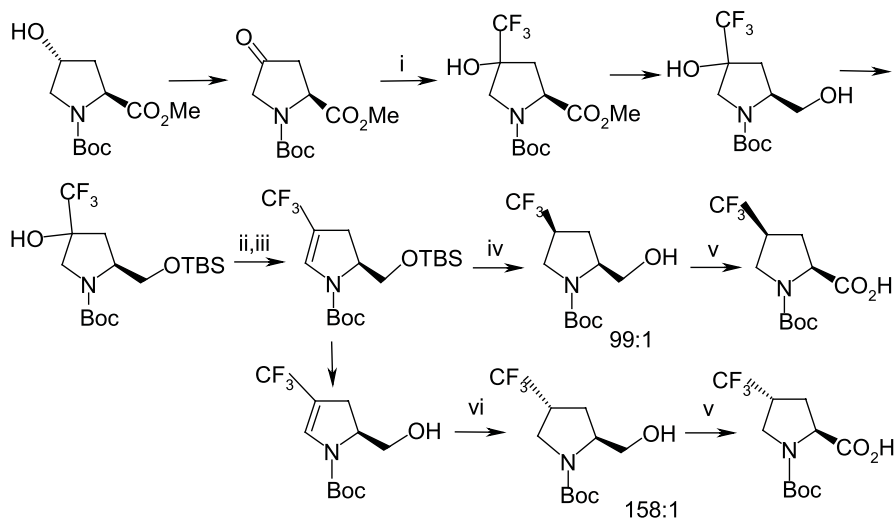
FIG. 5.8 – Synthèse de perfluoroalkyl *nor*-(*S*)-valine et *nor*-(*S*)-leucine [44].

5.1.3 Prolines

Ce sont principalement les dérivés fluorés en position 4 de la proline qui sont décrits dans la littérature. Ces composés sont aptes à mimer la 4-hydroxyproline, présente dans des protéines et polypeptides. Les analogues marqués au ^{18}F peuvent servir de traceurs en imagerie d'émission de positons (PET) pour la localisation de tumeurs [45].

La 4-monofluoroproline a été préparée par diverses méthodes, en particulier par l'action du DAST sur la 4-hydroxyproline [46]. La 4,4-difluoroproline est également accessible par traitement de la cétone correspondante avec le DAST [47a]. Elle a été préparée avec un bon excès énantiomérique à partir du (*R*)-bromodifluoroalaninate d'éthyle [47b].

La préparation sélective des *cis* et *trans* 4-trifluorométhyl (*L*)-prolines a posé plusieurs problèmes de synthèse, qui ont été élégamment résolus en mettant en jeu des hydrogénations stéréosélectives et asymétriques de pyrrolines. Une étape-clé est la déshydratation régiosélective du 4-trifluorométhylprolinol, elle a pu être orientée sélectivement vers la position Δ -4 en traitant le tosylate correspondant avec le tertibutylate de potassium. La réduction de la double liaison s'effectue avec une bonne diastéréosélectivité faciale et conduit à la *cis* CF_3 -proline. L'obtention du composé *trans* s'est révélée être



i) TMSCF₃; ii) TsCl, NaH, THF; iii) tBuOK, THF, -40 °C; iv) H₂ (1 atm), Pd/C, EtOAc; v) NaClO, NaClO₂, TEMPO, CH₃CN, pH 6,7; vi) H₂ (1 atm), [Ir(cod)(py)PCy₃]

FIG. 5.9 – Synthèse des *cis* et *trans* 4-trifluorométhyl prolines [48].

plus difficile : l'hydrogénation dirigée par la fonction hydroxyle a cependant permis de résoudre le problème. L'hydrogénation de la double liaison a donc été effectuée après libération de l'hydroxyle primaire. En catalyse hétérogène, la sélectivité est faible, mais en catalyse homogène avec le catalyseur de Crabtree, la sélectivité faciale est excellente (*trans* > 99,5 %) (figure 5.9) [48].

La difluorométhyl proline a été préparée par une approche voisine [49]. La synthèse des *cis* et *trans* 4-trifluorométhyl (*D*)-prolines a été décrite à partir de l'aldéhyde de Garner [50].

5.2 Acides aminés aromatiques : Phénylalanine, Tyrosine, Histidine, Tryptophane

Les acides aminés aromatiques sont les précurseurs biogénétiques des neuroamines. Ils sont d'autre part très fréquemment présents dans les chaînes peptidiques (Phe), et sont impliqués dans le cas de la tyrosine, dans les processus de phosphorylation. Les analogues de ces acides aminés et des composés apparentés, possédant un ou plusieurs atomes de fluor sur le noyau aromatique, ont donc suscité beaucoup d'intérêt car, après incorporation dans des polypeptides et des protéines, ils peuvent servir de sondes en RMN ¹⁹F ou de traceurs en imagerie de tomographie d'émission de positons (PET) ¹⁸F.

Ils peuvent être préparés soit par les voies classiques de synthèse d'acides aminés à partir d'un précurseur correctement fluoré sur le noyau aromatique [1a] soit par fluoration électrophile du noyau aromatique (fluor moléculaire, fluorure de xénon, l'hypofluorite d'acétyle, etc.). Bien que ces méthodes soient souvent peu régiosélectives, elles sont utiles pour la préparation des composés marqués au ^{18}F utilisés en imagerie PET. À titre d'exemple, on peut citer les préparations de la ^{18}F -tyrosine et de la ^{18}F -dihydrophénylalanine (*L*-DOPA) [1d, 51].

Les composés non-racémiques sont accessibles, soit par dédoublement, soit par synthèse enzymatique avec une transaminase, par exemple à partir d'acide fluorophénylpyruvique [52]. Ils peuvent également être préparés par synthèse asymétrique. Les réactions d'alkylation d'équivalent d'anion glycinate chiral sont particulièrement efficaces et diastéréosélectives grâce la présence du système π du noyau aromatique [53,54]. Ces méthodes ont permis, entre autres, la préparation, avec une excellente pureté énantiomérique, des 2-, 5-, 6-fluoro et 2,6-difluoro-*L*-DOPA, nécessaires à l'étude mécanistique de la décarboxylation de la DOPA en dopamine [55].

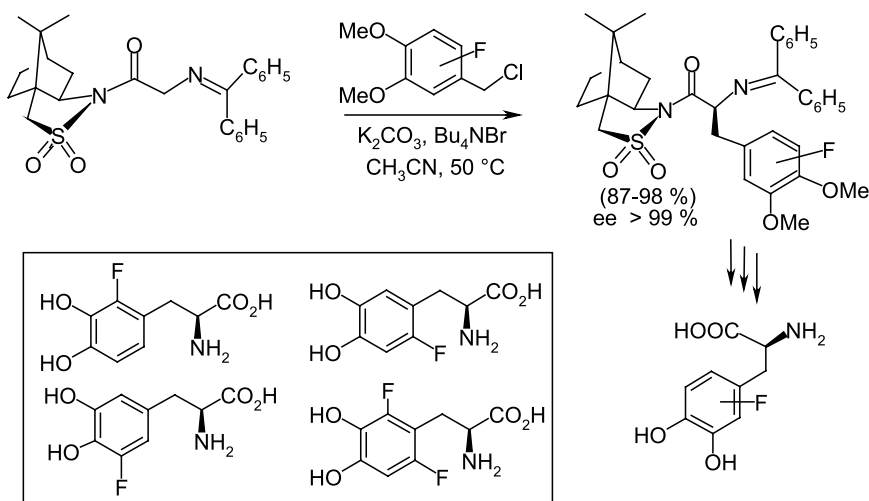


FIG. 5.10 – Synthèse des fluoro-DOPA non-racémiques [55].

Les acides aminés substitués sur le noyau aromatique par un groupe fluoroalkyle sont préparés par les voies classiques ou par fluoroalkylation du noyau aromatique. La trifluorométhylation de la *L*-*N*-trifluoroacétyl tyrosine a été réalisée par irradiation en présence d'iodure de trifluorométhyle, le composé majoritaire obtenu est trifluorométhylé en position 3. Dans le cas de l'histidine, la trifluorométhylation est peu régiosélective [56]. Des éthers fluoroalkylés de la tyrosine ont été préparés soit à partir de dérivés benzyliques *O*-fluoroalkylés par la méthode à l'azlactone [57a], soit par *O*-fluoroalkylation

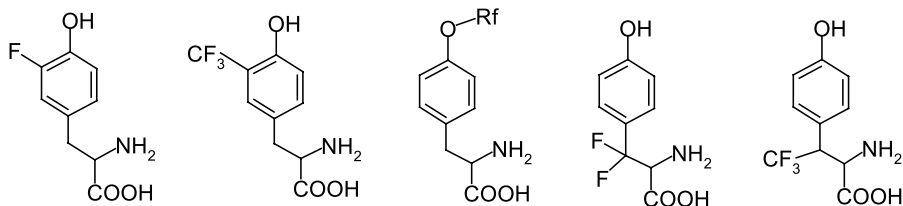


FIG. 5.11 – Fluorotyrosines.

de la L-tyrosine avec un halogénure de perfluoroalkyle. Cependant des racémisations sont observées dans ces réactions [57a].

La β , β -difluorophénylalanine énantiomériquement pure, a été préparée à partir de l' α -phényl- α , α -difluoroacétaldehyde par réaction de Strecker [57b].

Les β -fluoroalkyl tyrosines et phénylalanines racémiques sont préparées par les voies classiques à partir des fluoroacétophénonnes correspondantes. L'obtention des produits non-racémiques est beaucoup plus difficile comme le montre la préparation des β -difluorométhyl *méto*-tyrosine (figure 5.12) [58]. Le β -trifluorométhyl tryptophane est préparé par alkylation de l'acétamido malonate d'éthyle par l'indolyl-2,2,2-trifluoroéthanol. Curieusement, la réaction de décarboxylation conduit stéréosélectivement à l'isomère *syn* (figure 5.12) [59].

L'inhibition d'enzymes par les dérivés fluorés de la tyrosine ont fait l'objet de nombreuses études. On peut citer l'inhibition de la tyrosine phénol lyase [20], de la tyrosine hydroxylase [60], et d'acide aminé décarboxylase [61].

5.3 Acides aminés fonctionnels fluorés

5.3.1 Sérines et thréonines

La difluorosérine est instable, mais des dérivés O- et N-protégés du difluorosérinate d'éthyle ont été préparés. Comme pour la trifluoroalanine, un bon précurseur est le trifluoropyruvate d'éthyle. La synthèse repose sur l'addition d'un alcool sur la *gem*-difluoroénamine, résultant de la coupure réductive d'une liaison C-F d'une imine du trifluoropyruvate d'éthyle (*cf.* chapitre 2) (figure 5.13) [62].

La (2*S*, 3*S*)-4-fluorothréonine est l'un des rares composés fluorés naturels (*cf.* chapitre 4) [63]. La méthode de choix pour la synthèse des fluorothréonines est l'addition d'un dérivé fluoré carbonyle sur un équivalent d'anion glycinate. Les quatre stéréoisomères de la monofluorothréonine ont été préparés [64, 65]. Une approche chirale totalement stéréosélective implique l'alkylation de l'imidazolidinone de Seebach par le chlorure de fluoroacétyle (figure 5.14) [66].

La réduction de β -amino cétones résultant de l'addition d'un équivalent d'anion glycinate sur le difluoro- ou le trifluoroacétate d'éthyle est stéréosélective et conduit aux di- ou trifluorothréoninates d'éthyle *thréo* (*syn*).

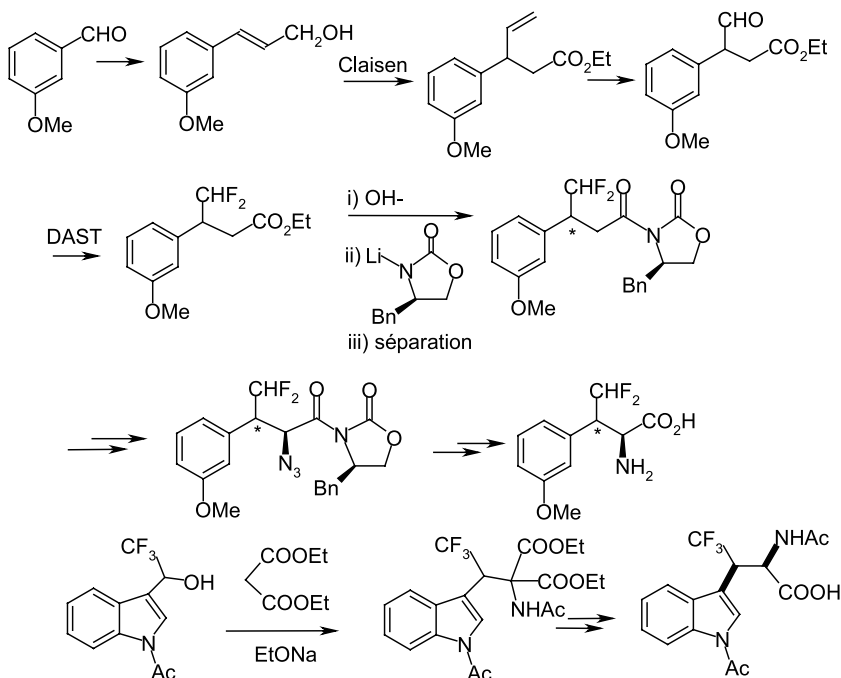


FIG. 5.12 — Préparation des β -CF₂H-tyrosine et β -CF₃-N-acetyltryptophane [58,59].

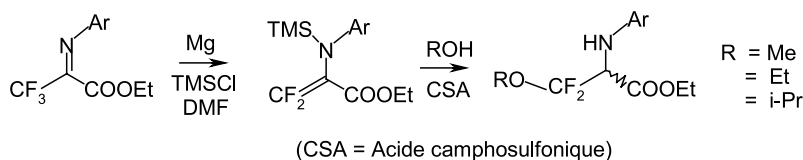


FIG. 5.13 — Préparation de difluoroserinate d'éthyle [62].

La libération de l'acide, effectuée par saponification, s'accompagne d'une épimérisation partielle en composé *allo* [64]. Cependant en utilisant une lipase les amino acides sont obtenus énantiomériquement purs [67, 68]. Notons que la (2*S*, 3*S*) difluorothréonine possède une activité sur la croissance de lignées de cellules leucémiques comparable à celle du 5-fluoro uracile [68].

Le fluorure a été condensé avec un équivalent d'anion glycinate chiral [69], la chiralité étant apportée par un complexe de Ni²⁺ et une base de Schiff dérivée de la proline (figure 5.15). La (2*S*, 3*S*)-trifluorothréonine a été ainsi obtenue avec une excellente stéréosélectivité (d.e. > 95 %). Cette méthode

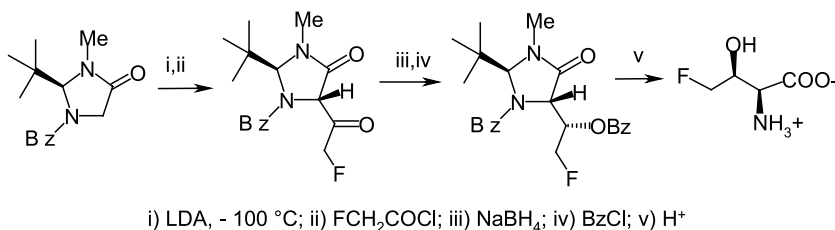
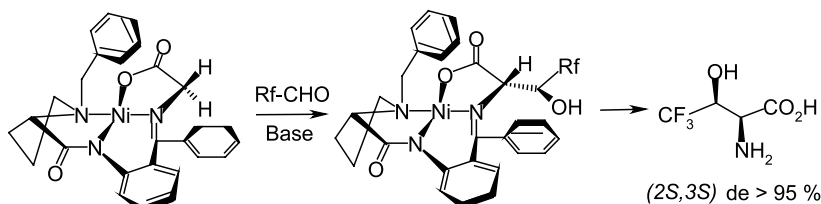
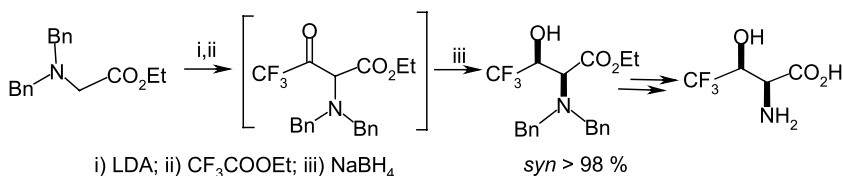
FIG. 5.14 – Synthèse asymétrique de la (2*S*,3*S*)-4-fluorothréonine [66].

FIG. 5.15 – Préparations de la trifluorothréonine [64, 69].

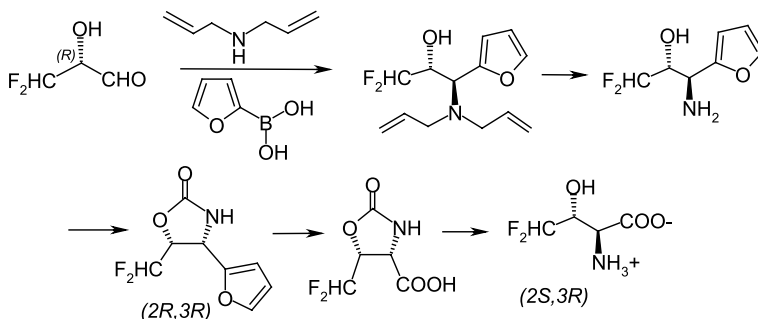
permet la préparation de nombreux analogues fluoroalkylés ou fluoroarylés de la thréonine [69].

Une synthèse énantiosélective très rapide de l'*allo*-difluorothréonine est basée sur une réaction de Pétasis à trois composants : l'aldéhyde difluoro-lactique énantiomériquement pur, l'acide 2-furylboronique et la diallylamine. L'amino alcool obtenu conduit à l'*allo* (2*S*,3*R*)-difluorothréonine par oxydation du cycle furanique (figure 5.16) [70].

5.3.2 Acides aspartiques et asparagines

L'acide aspartique et l'asparagine sont des éléments importants pour la biosynthèse de bases puriques, ce sont également des sites de glycosylation dans les protéines. Ces raisons ont motivé la synthèse de leurs analogues mono et difluorés.

L'acide difluoroaspartique a été préparé par fluoration électrophile du 2-cétosuccinate de di-*ter*-butyle ; la fonction aminée est ensuite introduite par

FIG. 5.16 – Préparation de la difluoro *allo*(2*S*,3*R*) thréonine [70].

une réaction d'oximation, suivie d'une réduction [71]. L'acide difluoroaspartique peut ensuite être converti en difluoroasparagine.

Les acides monofluoroaspartiques et les monofluoroasparagines ont été préparés sous forme racémique par différentes voies [72, 73], par exemple, par déshydrofluoruration de l'acide difluoroaspartique suivie d'une réduction (figure 5.17) [71]. Ils ont été préparés énantiomériquement purs à partir de dérivés de l'acide tartrique (figure 5.18) [73].

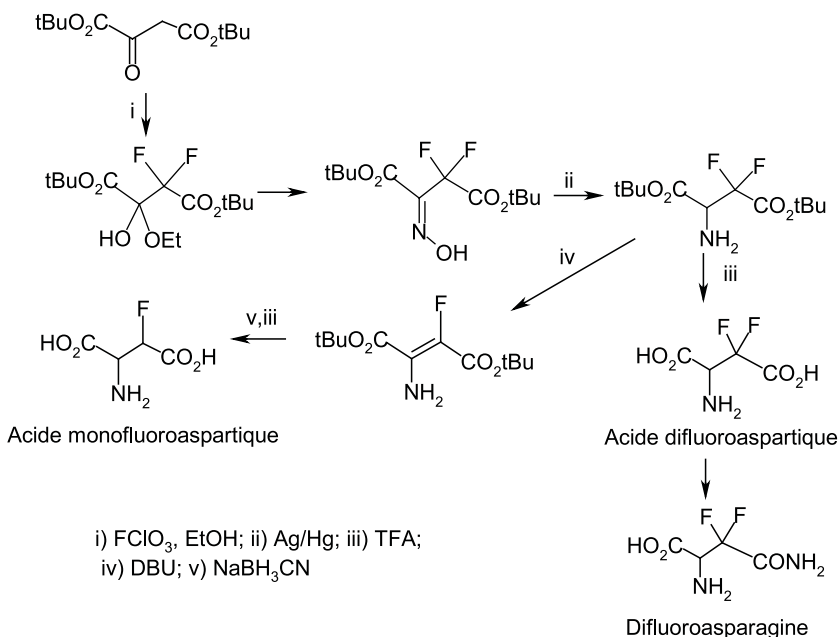


FIG. 5.17 – Synthèse des acides 3-mono et 3,3-difluoro aspartiques [71, 72].

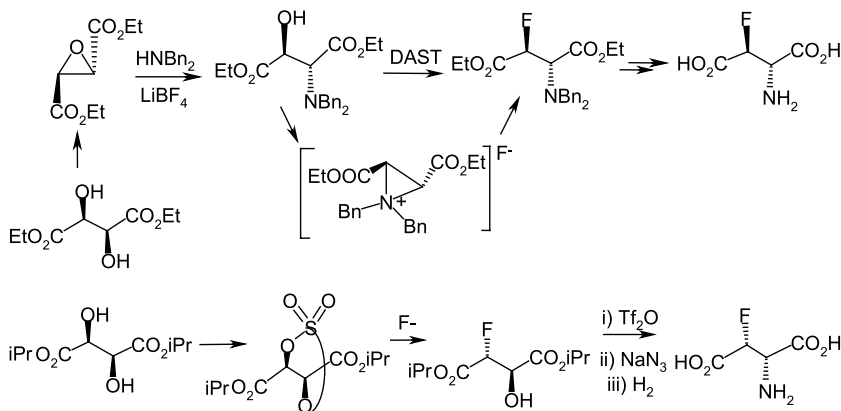


FIG. 5.18 – Synthèse chirale des acides *syn* ($2R,2S$) et *anti* ($2R,3R$) 3-fluoroaspartique [74].

La cytotoxicité des acides fluoroaspartiques et des fluoroasparagines, leurs propriétés inhibitrices de la biosynthèse des purines et de la glycosylation de protéines, ainsi que l'inhibition de l'adénylosuccinate lyase et d'aminotransférases ont fait l'objet d'études [72, 73, 75].

5.3.3 Acides Glutamiques et Glutamines

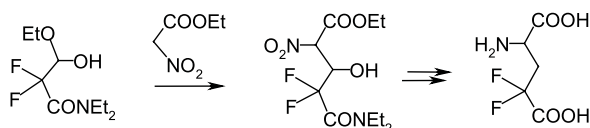
L'acide glutamique et la glutamine sont les principaux donneurs d'azote dans les processus de transamination et de transfert d'amides, impliqués dans la biosynthèse des molécules ou macromolécules biologiques. L'acide glutamique intervient dans la biosynthèse des conjugués poly- γ -glutamyl des folates, et donc dans la biosynthèse de l'ADN. Ces activités biologiques ont suscité de nombreuses synthèses de leurs analogues fluorés.

Les quatre stéréomères de l'acide 4-fluoroglutamique ont été préparés à partir de la 4-hydroxyproline [76].

Les acides 4,4-difluoroglutamique et la 4,4-difluoroglutamine ont été préparés par une condensation aldolique entre le nitroacétate d'éthyle et l'hémicétal du difluoroaldéhyde [77, 78]. Par analogie avec une méthode décrite pour la préparation de la 4-difluoro-*L*-arginine (*vide infra*), le réactif de Reformatsky du bromodifluoroacétate a été condensé avec l'aldéhyde de Garner, l'adduit conduit après la désoxygénation radicalaire de l'hydroxyle (réaction de Barton-McCombie) à la *L*-4,4-difluoroglutamine [79–81].

La fluoration électrophile, au moyen d'un *N*-fluoro sulfonimide (NFSI), de lactames bicycliques chiraux, préparés à partir des épimères de l'acide pyroglutamique, permet de préparer les acides *L*- et *D*-4,4-difluoroglutamiques et les 4,4-difluoroglutamines (figure 5.19) [82]. Ils ont été également préparés avec un bon excès énantiomérique à partir du (*R*)-bromodifluoroalaninate d'éthyle [47b].

Synthèse de l'acide DL-4,4-difluoroglutamique



Synthèse de l'acide L-4,4-difluoroglutamique

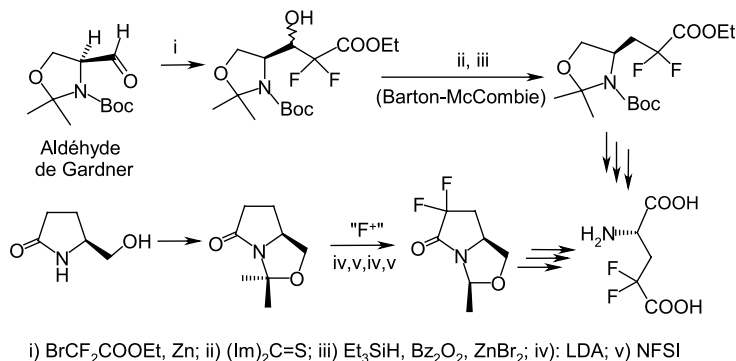


FIG. 5.19 – Préparation des acides 4,4-difluoroglutamiques [79–82].

L'acide 3,3-difluoroglutamique a été préparé par fluoration par le DAST du carbonyle d'un dérivé de la proline (figure 5.20) [83]. Une élégante synthèse chirale utilise l'alkylation d'un équivalent d'anion glycinate chirale par le bromodifluorométhane. La substitution radicalaire avec l'allyle tributyl étain, suivie de l'oxydation de la double liaison conduit à l'acide (S)-3,3-difluoroglutamique avec un excès énantiomérique de 95 % (figure 5.20) [11].

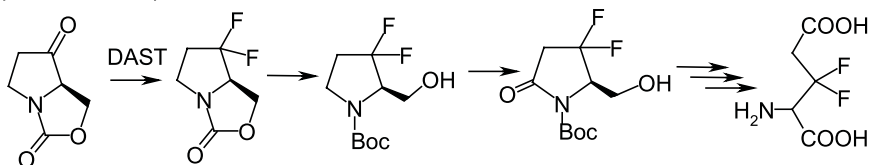
Les analogues mono et difluorés de l'acide glutamique sont des sondes intéressantes pour étudier la biochimie des folates et la cytotoxicité des antifolates. Ainsi, des analogues fluorés de l'acide tétrahydrofolique et du méthotrexate ont été préparés en vue d'étudier l'inhibition de la folypolyglutamate synthase (FPGS) et de la dihydrofolate réductase (DHFR) (figure 20) [29b, 77, 83].

5.3.4 Lysine, Ornithine, Arginine

Peu de travaux semblent avoir été conduits dans le domaine des lysines fluorées : la 5-fluorolysine a été préparée par fluoration de la lysine avec $\text{CF}_3\text{OF}/\text{HF}$ sous irradiation ultra-violette [84]. La fluoration avec SF_4 d'un précurseur carbonylé en position 5 a permis la préparation de la 5,5-difluorolysine [85].

Les analogues monofluorés et difluorés en position 4 de l'ornithine ont suscité davantage d'intérêt ; ils sont accessibles à partir des dérivés fluoroglutamiques correspondants [86].

Approche racémique



Approche chirale

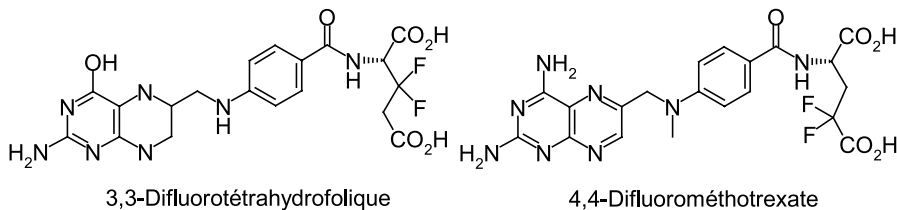
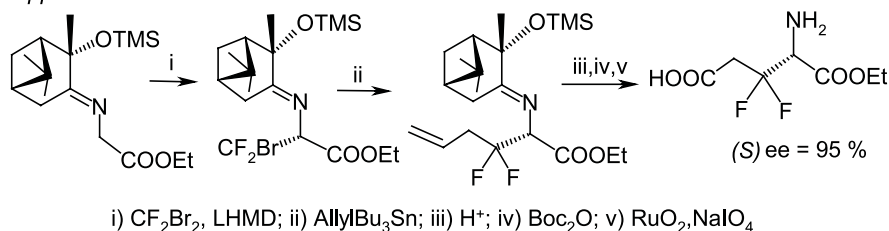


FIG. 5.20 – Synthèse de l'acide 3,3-difluoroglutarique [11, 83].

Les dérivés fluorés de l'arginine peuvent être préparés à partir des fluoroor-nithines. La 4,4-difluoro-L-arginine a été préparée par réaction de l'aldéhyde de Garner avec le réactif de Reformatsky du bromodifluoroacétate d'éthyle (figure 5.19) [87]. Cette approche a été ensuite appliquée à la synthèse de l'acide 4,4-difluoroglutarique (*vide supra*) [79–81].

5.3.5 Cystéines et méthionines

La 3,3-difluorocystéine, comme la 3,3-difluorosérine, est instable. Cependant un dérivé protégé a été décrit [62]. En revanche, les 3,3-difluoro-L-homocystéine et 3,3-difluoro-L-méthionine sont beaucoup plus stables. Elles sont préparées à partir de la difluorohomosérine, elle-même préparée par une synthèse multistade à partir de l'acide *L*-isoascorbique (figure 5.22) [88].

De nombreux dérivés *S*-fluoroarylés ou fluoroalkylés de la cystéine et de l'homocystéine sont décrits. Ainsi, la fluoration de la cystéine *S*-benzylée a été réalisée avec le difluorure de xénon [88]. La trifluorométhylation photochimique de la cystéine ou de son disulfure permet d'obtenir la *S*-trifluorométhylcystéine optiquement pure [89]. Des composés halogénés électrophiles comme le trifluorochloroéthylène sont capables d'effectuer la

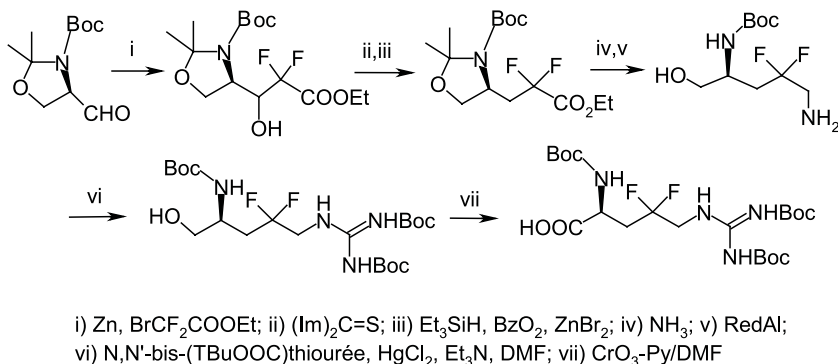


FIG. 5.21 – Synthèse de la difluoro-*L*-arginine [87].

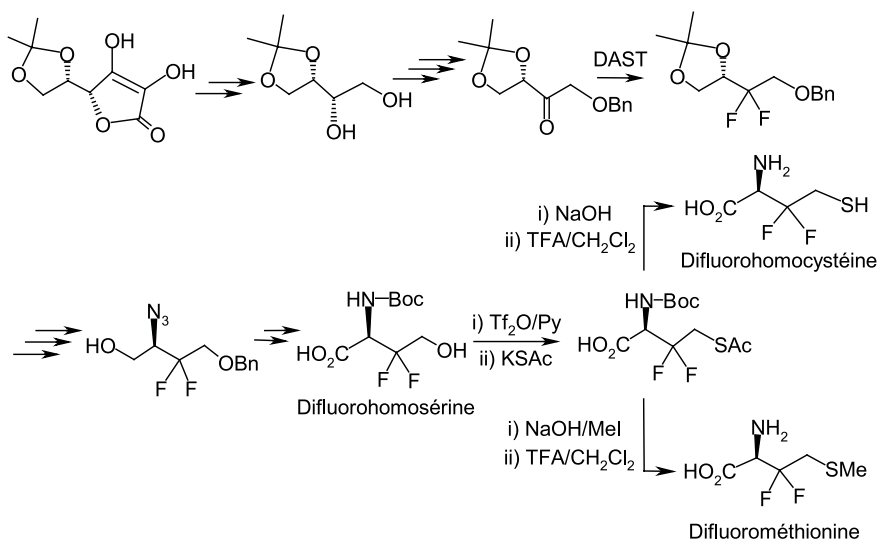


FIG. 5.22 – Synthèse des difluoro-*L*-homocystéine et difluoro-*L*-méthionine [88].

S-fluoroalkylation de la cystéine [90]. La toxicité *in vivo* de ces adduits a été étudiée, car la bioactivation d'halons peut conduire à des composés électrophiles, qui peuvent réagir avec la fonction thiol des cystéines présentes dans les protéines [91].

Les dérivés *S*-mono-, di-, et trifluorés de la méthionine sont accessibles par fluoruration, tout comme les dérivés *S*-fluoroalkylés de la cystéine. Ainsi, la *S*-monofluoro méthionine est préparée par fluoruration avec le fluorure de xénon [89] ou plus commodément par traitement par le DAST du sulfoxyde de la méthionine [92]. La trifluorométhylation photochimique de l'homocystéine conduit à la *S*-trifluorométhionine [89]. Ces composés *S*-fluoroalkylés sont

également accessibles par fluoroalkylation de l'homocystéine, ainsi l'addition du difluorocarbène, formé à partir du Fréon 11 (CHF_2Cl) conduit à la *S*-difluorométhionine [93].

De nombreux autres acides α - ou β -aminés fluorés, non protéogéniques, ont été préparés, ils n'ont pu être inclus, faute de place, dans cet ouvrage. On trouvera des références sur ces composés dans une revue très récente [1g].

5.4 Acides aminés α -fluoroalkylés

Les acides aminés substitués par un groupe fluorométhyle (CH_2F , CHF_2 , CF_3) sur le carbone en α de la fonction amino acide forment une classe de composés importante et relativement homogène sur le plan de la synthèse et des propriétés biologiques. D'une manière générale, la présence d'un substituant en α d'un acide aminé induit des restrictions conformationnelles dans les peptides dans lesquels ils sont introduits, et une meilleure stabilité hydrolytique du fait de l'encombrement stérique lié à la tétrasubstitution du carbone. Ces effets sont accrus si le substituant est hydrophobe et encombrant tel un groupe fluoroalkyle : la lipophilie et la stabilité métabolique sont souvent augmentées, les structures secondaires des peptides sont souvent fortement perturbées.

Du fait de l'absence d'hydrogène sur le carbone α , les acides aminés β -fluorés, sauf bien sûr les fluoroalanines (*vide supra*), ne peuvent subir une élimination de HF ; ils sont donc beaucoup plus stables que les fluoroalanines et les autres acides aminés β -fluorés précédemment décrits. Cependant, les acides aminés β -fluorés sont généralement substrats des amino acide décarboxylases et d'autres enzymes à phosphate de pyridoxal. La décarboxylation conduit au développement d'une charge négative sur le carbone α , qui peut déclencher un processus de β -élimination. Celle-ci conduit à une espèce électrophile, de type accepteur de Michael, capable d'ajouter un résidu nucléophile de l'enzyme, avec pour conséquence une possible inactivation de l'enzyme. Cette notion de substrat suicide sera détaillée au chapitre 7 avec des exemples.

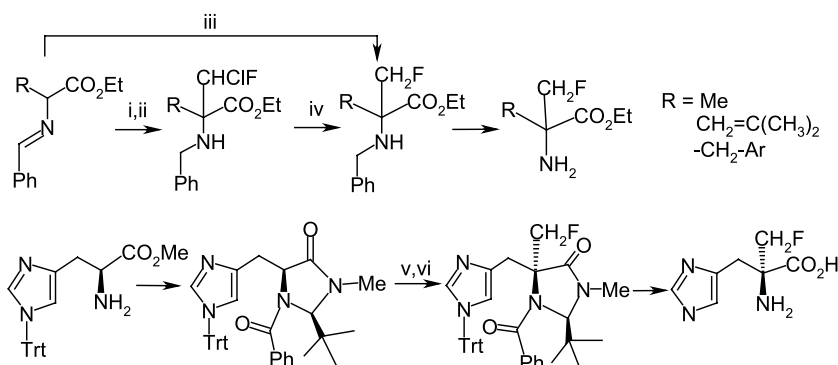
Les acides aminés α -fluoroalkylés ne peuvent généralement pas être préparés par les méthodes classiques. Ainsi des méthodes originales de synthèse ont dû être mises au point [1e].

5.4.1 Acides aminés mono- et difluorométhylés

La préparation des acides aminés α -monofluorométhylés n'est pas très aisée. En effet, bien que les amino acides puissent être facilement hydroxyméthylés, la substitution de l'hydroxyle par un atome de fluor n'est pas toujours facile (SF_4 , DAST). D'autre part, la préparation des monofluorocétones, substrats de la réaction de Strecker, implique l'utilisation du très toxique fluoroacétonitrile [94].

Comme dans le cas des mono- et difluoroalanines, la fluoroalkylation de l'anion d'un acide aminé masqué, par un halogénofluorométhane (CH_2ClF , CHClF_2 ou CHBrF_2), est le procédé le plus général pour la préparation d'un acide aminé α -mono- ou α -difluorométhylé. Notons que pour la préparation des acides aminés monofluorés, le dichlorofluorométhane (CHCl_2F) est souvent utilisé, car plus réactif que le composé monochlorofluorométhane (CH_2ClF), la réduction radicalaire du chlore est alors une étape nécessaire supplémentaire (figure 5.23) [95, 96].

Approche par alkylation avec un halogénofluorométhane



i) NaH; ii) CHCl_2F ; iii) CH_2ClF ; iv) HSnBu_4 , AIBN; v) LDA, THF/HMPA; vi) CH_2ClF , TMEDA

Aménagement fonctionnel

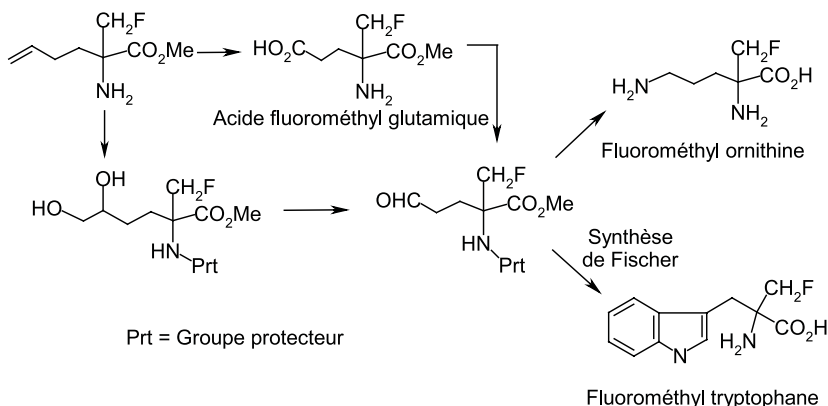


FIG. 5.23 – Synthèse d'acides aminés α -monofluorométhylés [96–98].

La chiralité de l'acide aminé étant perdue lors de la formation de l'énolate, l'obtention des composés non racémiques nécessite la présence d'un inducteur de chiralité, comme une imidazolidinone de Seebach (figure 5.23) [97].

Les α -fluorométhyl- et α -difluorométhyl- alanines, tyrosines, phénylalanines, tryptophanes, ornithines et acides aspartiques sont accessibles par

cette voie. Les dérivés de ces acides aminés et d'autres comme ceux de l'acide glutamique, etc. peuvent également être obtenus par aménagement fonctionnel d'un acide aminé fluoroalkylé précurseur, comme le montrent les exemples de la figure 5.23 [98].

L'interdiction des halogénofluorométhanés (halons), pour des raisons environnementales, risque de réduire l'intérêt de cette méthode très efficace, au moins au niveau industriel. La difluorométhyl ornithine (DFMO) était préparée industriellement par cette voie (alkylation avec CHClF_2). De nouvelles approches sont recherchées pour la reprise de sa production.

Les mono- et difluorométhylations utilisant les halogénofluorométhanés peuvent être effectuées sur des esters maloniques. Une réaction de Curtius, ensuite effectuée sur une seule des fonctions ester, conduit à l'acide aminé α -fluorométhylé (figure 5.24) [99].

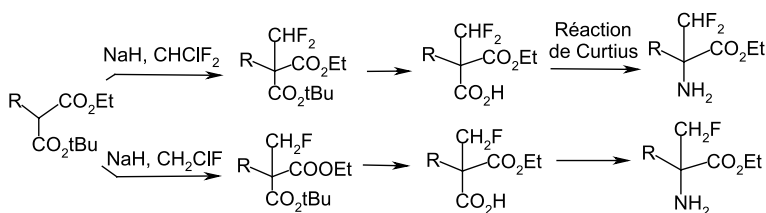


FIG. 5.24 – Acides aminés mono- et difluorométhylés à partir de malonates.

5.4.2 Acides aminés α -trifluorométhylés

5.4.2.1 Préparation des acides aminés α -trifluorométhylés

La trifluorométhylation d'un énolate dérivé d'un acide aminé par un halogénure de trifluorométhyle étant impossible (*vide supra*), la démarche inverse a été suivie, c'est à dire, l'alkylation d'un substrat fluoré par un réactif électrophile non fluoré. Ainsi l'alkylation ou l'arylation par des réactifs organométalliques d'acyl- ou de sulfinylimines, dérivés du trifluorométhyl pyruvate, est une voie très générale d'accès aux amino acides trifluorométhylés [100,101]. De nombreuses chaînes latérales saturées, éthyléniques, acétyléniques ou fonctionnelles ont été introduites au moyen de dérivés organométalliques variés (Mg, Li, Zn, Cd, Ti) [100,101]. La libération du carboxyle de l'acide aminé étant souvent difficile en milieu acide, elle est préférentiellement réalisée en milieu basique [100].

De bonnes stéréosélectivités sont observées lors de l'addition d'organo-métallique sur les acylimines cycliques homochirales [101] ou sur des sulfinimines chirales dérivées du trifluoropyruvate (figure 5.26) [102]. Dans le cas des di- et trifluoroalanines, l'hydrocyanation de β -sulfinyl énamines est également possible (*cf.* figure 5.4) [103]. Cependant les diastéréosélectivités sont

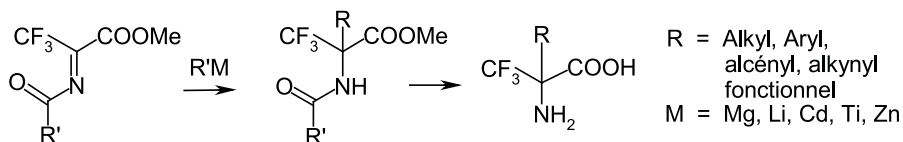


FIG. 5.25 – Synthèse acides aminés α -trifluorométhylés par addition d'organométalliques sur les acylimines du trifluoropyruvate [100, 101].

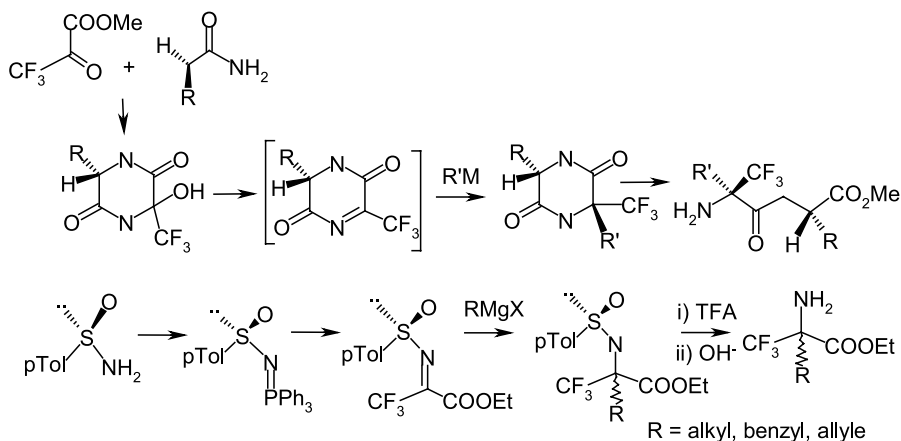


FIG. 5.26 – Addition d'organométalliques sur des acyl imines, et des sulfinimines chirales du trifluoropyruvate d'éthyle [101, 102].

généralement relativement modestes et la séparation soit chimique, soit enzymatique des deux diastéréomères est nécessaire pour l'obtention des amino acides énantiomériquement purs [101–103].

Les acyl imines dérivées du trifluoropyruvate réagissent en tant qu'hétérodiènes avec des oléfines riches en électrons, dans des réactions de cycloaddition [4+2] comme le montre la synthèse de l'acide trifluorométhylaspartique (figure 5.27) [104].

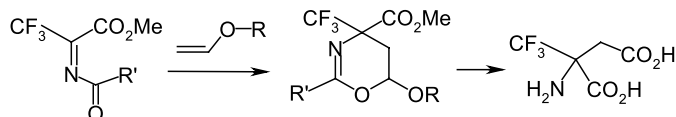


FIG. 5.27 – Synthèse de l'acide trifluorométhylaspartique par cycloaddition [4+2] [104].

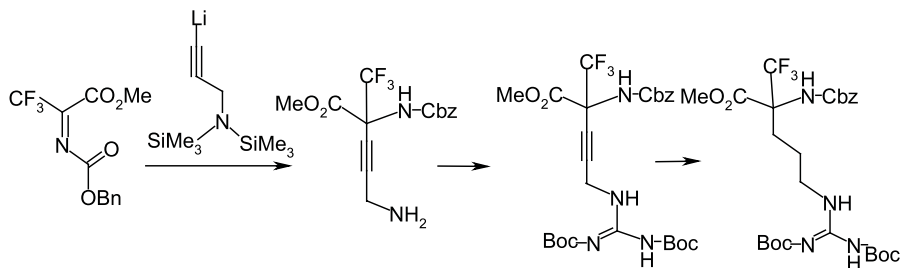


FIG. 5.28 – Préparation de l' α -trifluorométhylarginine orthogonalement protégée [105].

Des aménagements fonctionnels permettent d'accéder à de très nombreux analogues des acides aminés, naturels ou non, à partir de synthons obtenus par les méthodes précédentes. La préparation de la trifluorométhylarginine en est un exemple (figure 5.28).

Une autre approche puissante aux acides aminés α -trifluorométhylés possédant une chaîne insaturée ou aromatique en β , mais également à bien d'autres composés, repose sur la réactivité de la 5-fluoro-4-trifluorométhylloxazole, un composé facilement accessible à partir de l'hexafluoroacétone [106]. L'atome de fluor en 5 du fluorooxazole est facilement déplacé par un alcool allylique ou benzylique, les éthers formés subissent alors spontanément un réarrangement de Claisen pour conduire, après hydrolyse acide, à un acide aminé α -trifluorométhylé. L'aménagement fonctionnel de la double liaison permet d'obtenir de nombreux analogues α -trifluorométhylés d'acides aminés protéogéniques ou non protéogéniques (figure 5.29) [106].

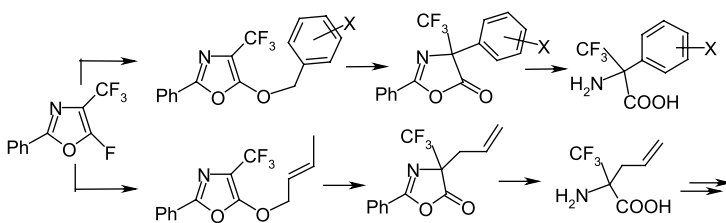


FIG. 5.29 – Synthèse d'acides aminés α -trifluorométhylé à partir de trifluorométhyl fluorooxazole par réarrangement de Claisen [106].

Étant donné le caractère particulier de l'incorporation de ces acides aminés α -substitués dans des polypeptides, nous l'aborderons ici, et non pas dans la partie 5 de ce chapitre. L'inhibition d'enzymes par les acides aminés α -fluorométhylés est détaillée chapitre 7.

5.4.2.2 Incorporation des acides aminés α -trifluorométhylés dans des peptides

Si le groupe trifluorométhyle n'exerce pas d'influence notable sur les couplages peptidiques côté *C*-terminal, il en va tout autrement pour les couplages côté *N*-terminal. La faible nucléophilie de l'amine et l'encombrement stérique dus à la présence du groupe trifluorométhyle rendent nécessaires la mise en œuvre de méthodes de couplage peptidique spécifiques (dérivés de la glycine et de l'alanine exceptés). En contrepartie, des couplages peuvent être réalisés sélectivement avec d'autres groupes amines de la molécule, sans qu'il soit nécessaire de protéger l' α -CF₃-amine. Généralement, la formation de dicétopipérazines est généralement évitée.

De nombreux dipeptides ont été préparés à partir de la trifluorométhylalanine [5c, 29, 107]. Des couplages peptidiques ont été également réalisés avec d'autres acides aminés α -trifluorométhylés en mettant en jeu des processus enzymatiques (protéases) [5, 107c-e].

Le remplacement de certain acide aminé d'un peptide par un acide aminé α -trifluorométhylé influe sur la stabilité du peptide vis-à-vis de différentes protéases (α -chymotrypsin, etc.). Ainsi pour des raisons stériques, l'introduction d'un groupe trifluorométhyle en position P'₁ augmente la stabilité hydrolytique. Cette protection est encore observée pour les peptides substitués en P₃ par l'acide aminé fluoré, leurs vitesses de dégradation sont inférieures à celle des analogues méthylés [29c].

L'influence du groupe trifluorométhyle sur la conformation et sur la distribution de charge du peptide peut affecter négativement l'interaction avec la macromolécule cible, comme le montrent des exemples d'hormones peptidiques contenant des amino acides α -trifluorométhylés. La substance P (SP), un neurotransmetteur undécapeptidique impliqué en particulier dans la transmission du message douloureux, est coupée *in vivo* par une endopeptidase principalement au niveau des phénylalanines 7 et 8. Le pentapeptide correspondant à la partie N-terminale, dans lequel la Phe-7 a été remplacée par une α -TFM-phénylalanine a été synthétisé. L'activité sur la contraction de l'iléon de cobaye est encore observée, mais à des concentrations nettement plus élevées que celles de la SP [29c].

De même, le remplacement de l'acide glutamique par l'acide α -trifluorométhyl glutamique dans une hormone peptidique, la TRH (thyropropin releasing hormone : pGlu-His-Pro-NH₂) provoque une chute de l'affinité de 2 à 3 ordres de grandeur par rapport à la TRH, bien que F-TRH soit parfaitement protégée de la protéolyse [29c]. Des résultats comparables ont été observés dans le cas de la GnRH (Gonadotrophin-releasing hormon) [29c].

5.5 Incorporation d'acides aminés fluorés dans des peptides ou des protéines

Différentes raisons ont incité les chimistes et les biologistes à incorporer les acides aminés fluorés dans des polypeptides et des protéines, en dépit de la difficulté de l'entreprise. La première est la possibilité d'étudier la structure tridimensionnelle et la dynamique moléculaire de peptides biologiquement actifs et de protéines en utilisant les atomes de fluor comme sonde en RMN du ^{19}F Fluor. La seconde raison, liée à la chimie médicinale, était de tirer éventuellement parti des conséquences du remplacement d'un acide aminé par son analogue fluoré sur le plan des propriétés biologiques ou pharmacologiques : par exemple une plus grande biodisponibilité d'acides aminés dotés d'un intérêt thérapeutique potentiel, grâce à un meilleur transport.

Nous illustrerons ces aspects par quelques exemples, en séparant arbitrairement ceux concernant les polypeptides, de ceux concernant les protéines.

5.5.1 Polypeptides

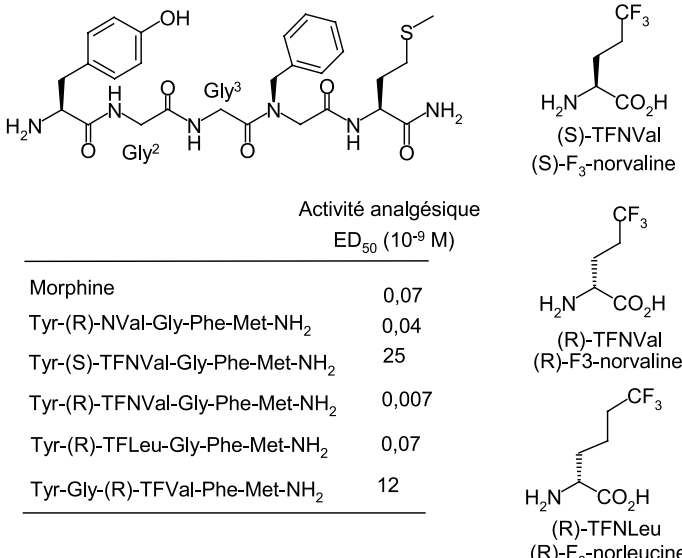
Les méthodes de la synthèse peptidique, aussi bien en phase liquide, qu'en phase solide ont permis la préparation de nombreux polypeptides contenant un acide aminé fluoré. La plupart des exemples concernent les hormones peptidiques et des neuropeptides avec le remplacement soit de la phénylalanine (ou de la tyrosine) par un analogue comportant un fluor sur le noyau aromatique, soit de la leucine ou de la valine par les analogues ω -tri ou hexafluorés ou enfin de la méthionine par la *S*-F₃-méthionine. Les effets sur l'activité de ces peptides de la présence de l'acide aminé fluoré sont très variables : le maintien, aussi bien que l'accroissement ou la diminution de l'activité, l'effet peut être agoniste ou antagoniste. Cependant, souvent l'effet biologique est augmenté alors que l'affinité est diminuée. La perte d'affinité est compensée par une biodisponibilité accrue due à la meilleure stabilité hydrolytique et métabolique du polypeptide contenant l'acide aminé fluoré.

Divers acides aminés ont été remplacés par la 4-FPhe ou l'hexafluorovaline dans des hormones peptidiques : oxytocine (4-FPhe $\rightarrow$ Tyr) [108], bradykinine (4-FPhe $\rightarrow$ Phe) [109], angiotensine II. Les conséquences sont diverses, mais la stabilité vis-à-vis d'enzymes hydrolytiques est généralement augmentée. Ainsi l'incorporation de la F₆-valine dans un octapeptide antagoniste de l'angiotensine II (Sar-AII) augmente notablement son activité antagoniste *in vivo* [110]. Les analogues du TRH (Thyrotropin-releasing Factor) dans lesquels l'histidine est remplacée par une fluorohistidine (4-FHis et 2-FHis $\rightarrow$ His) ont de meilleures activités *in vivo*, alors que les affinités sont plus faibles [111].

Des analogues fluorés de neuropeptides (dynorphine A [112], dermorphine [112a], substance P [113], enképhalines (2, 3, 4-F-Phe et -F-Tyr $\rightarrow$ Tyr) [114–116] ont été étudiés en vue de trouver des analgésiques dépourvus des inconvénients de la morphine. Les neuropeptides opioïdes naturels

subissent des dégradations rapides par des aminopeptidases qui rendent impossible leur développement en tant que médicaments. La présence d'acide aminé fluoré hydrophobe pouvait augmenter la stabilité, faciliter le transport et augmenter les forces de liaisons hydrophobes du ligand avec le récepteur.

La trifluoroleucine a été introduite dans la Leu-énképhaline à la place de la Leu-5. L'activité μ est diminuée *in vivo*, mais l'activité δ est augmentée [117]. Le remplacement de la Gly-2 par la (*R*)-trifluoro *nor*-valine augmente l'activité analgésique *in vivo* chez la souris d'un facteur 10 ; en revanche celui de la Gly-3 n'a pas d'effet. Sachant que les d'affinités vis-à-vis des récepteurs μ , δ et κ sont comparables entre les peptides fluorés et non-fluorés, ces données semblent montrer que la protection vis-à-vis de la dégradation par l'énképhalinase (coupure Tyr-Gly) est probablement responsable de l'augmentation de l'activité analgésique *in vivo* par rapport à la Met-énképhaline [117].



The figure shows the chemical structures of three fluorinated amino acids: (S)-TFNVal, (R)-TFNVal, and (R)-TFNLeu. Each structure consists of a central carbon atom bonded to an amino group (H₂N), a carboxylic acid group (CO₂H), a hydrogen atom, and a side chain. The side chain for (S)-TFNVal and (R)-TFNVal is a 2-(trifluoromethyl)ethyl group, while for (R)-TFNLeu it is a 3-(trifluoromethyl)propyl group. The stereochemistry is indicated by wedged and dashed bonds.

	Activité analgésique ED ₅₀ (10 ⁻⁹ M)
Morphine	0,07
Tyr-(R)-NVal-Gly-Phe-Met-NH ₂	0,04
Tyr-(S)-TFNVal-Gly-Phe-Met-NH ₂	25
Tyr-(R)-TFNVal-Gly-Phe-Met-NH ₂	0,007
Tyr-(R)-TFLeu-Gly-Phe-Met-NH ₂	0,07
Tyr-Gly-(R)-TFVal-Phe-Met-NH ₂	12

FIG. 5.30 – Activité analgésique de fluoro-énképhalines sur la souris [117].

La ribonucléase-S' est le complexe formé entre un eicosapeptide et la RNase-S, le remplacement de divers acides aminés par des analogues fluorés ne modifie pas l'activité du complexe natif. Il en va différemment du remplacement de l'histidine-12 par une 4-Fluoro-His. En effet, la ribonucléase-S', formé entre la RNase-S pancréatique bovine native et le peptide fluoré contenant la 4-F-His, bien que stable, voit son activité catalytique abolie. Cette perte d'activité enzymatique est probablement due à l'abaissement important du pKa de l'His catalytique (- 2,5 unités) résultant de la présence de l'atome de fluor [118]. On sait que l'histidine joue souvent un rôle important

dans les processus acido-basiques et nucléophiles liés à l'activité catalytique de nombreuses enzymes.

Les di- et surtout les trifluorométhionines ont été incorporées dans des polypeptides à la place de la méthionine. Des effets biologiques ont été observés : la réponse chimiotactique de neutrophiles humains aux tripeptides N-formyl S-F₃-Met-Leu-Phe sont augmentés d'un facteur 10 [119].

Des acides aminés fluorés ont été incorporés dans des peptides en vue de faciliter le transport ou de réduire la toxicité systémique. Ainsi, la trifluoroalanine, un inhibiteur puissant de l'alanine racémase, est une enzyme essentielle pour la biosynthèse de la paroi cellulaire des bactéries ; cependant son activité antibiotique est faible du fait de son mauvais transport. Pour faciliter ce transport, elle a été incorporée dans un peptide. Cette vectorisation permet une diminution des doses, par conséquent la toxicité du traitement est diminuée [118]. La 3-fluorophénylalanine (3-F-Ph) est substrat de la phénylalanine hydroxylase, qui la transforme en 3-F-tyrosine. La 3-F-tyrosine a une toxicité aiguë pour l'animal du fait de sa métabolisation ultime en fluorocitrate, un inhibiteur puissant du cycle de Krebs (*cf.* chapitre 7). Cependant alors que la toxicité de la 3-F-Phe vis-à-vis de cellules fongiques est faible, vectorisée sous forme d'un tripeptide, la 3-F-Phe devient un inhibiteur efficace de la croissance de *Candida albicans*. Ce tripeptide pénètre dans la cellule par un système de transport actif de peptides, où des peptidases libèrent la 3-F-Phe [121].

5.5.2 Protéines

La possibilité d'étudier la structure et les propriétés dynamiques des protéines par RMN ¹⁹F donne son intérêt au marquage de protéines avec du fluor. Diverses approches de marquage sont possibles : la trifluoroacétylation ou la dérivation avec de petites molécules fluorées de chaînes latérales nucléophiles, la fluoration ou la trifluorométhylation directe [122]. Il est également possible d'incorporer un acide aminé fluoré dans une protéine soit par une approche synthétique chimique classique, soit par une approche biosynthétique. Il est clair que l'approche synthétique, efficace dans le cas des peptides, perd rapidement de son efficacité du fait de la faiblesse du rendement liée au grand nombre de couplages requis. C'est l'approche biosynthétique d'incorporation d'acides aminés fluorés dans des protéines qui s'est révélée la plus efficace.

La stratégie la plus commune est d'utiliser une bactérie auxotrophique, c'est à dire une bactérie incapable de biosynthétiser un des acides aminés nécessaires à sa croissance. La culture sera effectuée dans un milieu contenant l'analogue fluoré de cet acide aminé à la place de l'acide aminé lui-même. Bien que les taux d'incorporation puissent être élevés, les rendements en protéines sont souvent faibles, du fait de la diminution de la viabilité cellulaire. Le rendement protéique peut être augmenté si l'on est capable parallèlement d'induire l'expression de la protéine désirée [125]. Cependant, l'effet inhibiteur sur la croissance de cellules bactériennes de la plupart des acides aminés fluorés

est un obstacle à une bonne incorporation d'un analogue fluoré dans une protéine bactérienne [122, 126].

Parallèlement à l'objectif préparatif, ces recherches ont permis l'étude de mécanismes biosynthétiques ou l'effet sur les fonctions cellulaires de certains acides aminés fluorés [1f, 123].

Compte tenu des modifications d'encombrement stérique, de pK_a , de pK_b , etc. il est clair que seul un acide aminé fluoré très peu modifié ou modifié loin des fonctions acide et amine a des chances d'être incorporé par un microorganisme. Ceci explique que les exemples connus concernent essentiellement les F-Phe, 3-F-Tyr, 5-F-Tryp, la *S*-trifluorométhionine, la 4-F-Pro, et la trifluoro-leucine [123, 126]. Malgré les nombreuses difficultés, des protéines et enzymes « fluorées » très variées ont ainsi été biosynthétisées par divers microorganismes (*E. Coli*, *S. cerevisiae*, etc.) [1f].

Selon la nature de l'acide aminé, le nombre et les positions des molécules incorporées, et enfin celle de la protéine elle-même, la fonctionnalité de l'enzyme sera conservée, modifiée ou bien supprimée.

Un premier domaine important de recherche concerne des études structurales et dynamiques, en RMN du ^{19}F . Les atomes de fluor servent de sondes RMN mais peuvent aussi induire des interactions propres. On peut citer dans ce domaine des études sur les états globulaires (molten globular state) de protéines [126a] ainsi que sur l'auto-organisation des polypeptides et des protéines, comme par exemple la formation de super-hélices entre plusieurs chaînes d'hélices α grâce à des interactions hydrophobes (coiled-coil) [124]. L'influence des groupes CF_3 des trifluoro et hexafluoro valine et leucine sur l'auto-assemblage a été étudiée sur des fragments peptidiques d'une trentaine d'acides aminés [124, 127].

Un autre exemple concerne la stabilité du collagène : celle-ci est due à la formation de triples hélices, assurée par la présence répétée d'un triplet Gly-Pro-4(OH)-Pro. L'influence du remplacement de la 4(*R*)-OH-Pro par la 4-F-Pro sur la stabilité du collagène a fait l'objet d'études sur des polypeptides modèles. Elles montrent l'importance des effets électroniques et conformationnels liés au remplacement de l'hydroxyle par le fluor, avec des répercussions sur la stabilité et les propriétés physiques de la protéine [124, 126a].

La 4-F-Pro a été incorporée dans le collagène lui-même [127, 129]. La présence de F-Pro empêche la formation des triples hélices, ce qui provoque une dégradation plus rapide de ce collagène [127], il a été observé que la configuration (*R*) ou (*S*) de l'atome de fluor de la F-Pro, remplaçant la Pro-48, avait des effets opposés sur la stabilité du collagène [130]. La raison supposée est d'ordre conformationnelle, la présence et la configuration de l'atome de fluor influe en effet sur la stabilité relative des conformations *cis* ou *trans* de la liaison prolyl, qui est un élément capital pour la stabilisation des hélices du collagène [122].

De nombreuses enzymes et protéines bactériennes modifiées par l'introduction de F-Phe ou de F-Tryp ont été obtenues [1f]. Des protéines de mammifères

contenant la F-Pro ou d'autres acides aminés fluorés ont également pu être obtenues soit directement (*in vivo*), soit plus efficacement par l'expression du gène dans une bactérie. Ainsi la trifluorométhionine a été incorporée par *E. Coli* dans le lysozyme de bactériophage, un enzyme qui contient trois méthionines, pour étudier les interactions de cette protéine avec ses ligands par RMN ^{19}F [131].

Si l'acide aminé remplacé par son analogue fluoré est essentiel pour la fonctionnalité de la protéine, des conséquences biologiques sont possibles. Ainsi l'incorporation dans des protéines de mammifères de 2-F-His en culture cellulaire ou *in vivo* (la 4-F-His ne peut être incorporée) s'accompagne de l'inhibition de l'induction de plusieurs enzymes, telle que l'inhibition de l'activité acétyltransférase de la glande pinéale. Ceci résulte probablement de la formation d'enzymes défectifs ou inactifs, puisque l'histidine joue un rôle important dans les processus acido-basiques et nucléophiles liés à l'activité catalytique de beaucoup d'enzymes [132].

Bibliographie

- [1] Fluorine-containing Amino Acids, Synthesis and Properties, V.P. Kukhar, V.A. Soloshonok Eds., Wiley, Chichester, 1995.
 - a) V. Tolman *ibidem* Chapter 1, pp 1-70.
 - b) V.P. Kukhar *ibidem* Chapter 2, pp. 71-111.
 - c) *ibidem* pp. 164-165.
 - d) *ibidem* pp. 71-77.
 - e) N. Sewald, K. Burger *ibidem* pp. 139-220.
 - f) K.L. Kirk *ibidem* pp. 343-401.
 - g) X.L. Qiu, W.D. Meng, F.L. Qing *Tetrahedron* **2004**, 60, 6711.
- [2] C. Walsh, E.A. Wang *Biochemistry* **1981**, 20, 7539.
- [3] T. Tsushima, K. Kawada *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2445.
- [4] I.I. Gerus, A.A. Kolomeitsev, M.I. Kolycheva, V.P. Kukhar *J. Fluorine Chem.* **2000**, 105, 31.
- [5] L.P.B. Goncalves, O.A.C. Antunes, G.F. Pinto, E.G. Oestreicher *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1465.
- [6] P. Bravo, G. Cavicchio, M. Crucianelli, A. Poggiali, M. Zanda *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2811.
- [7] D. Yang, L.R. Kuang, A. Cherie, W. Tansey, C. Li, W.J. Lin, C.W. Liu, E.E. Kim, S. Wallace *J. Drug Targeting* **1993**, 1, 259.
- [8] F. Weygand, W. Steglich, H. Tanner *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 658, 128.
- [9] H. d'Orchymont *Synthesis* **1993**, 961.
- [10] T. Tsushima, K. Kawada, S. Ishihara, N. Uchida, O. Shiratori, J. Higaki, M. Hirata, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5375.
- [11] T. Katagiri, M. Handa, Y. Matsukawa, J.S.D. Kumar, K. Uneyama *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1303.

- [12] F. Weygand, W. Steglich, W. Oettmeier *Chem. Ber.* **1970**, 103, 818.
- [13] F. Weygand, W. Steglich, F. Fraunberger *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 808.
- [14] G. Höfle, W. Steglich *Chem. Ber.* **1971**, 104, 1408.
- [15] K. Burger, D. Hubl, P. Gertitschke *J. Fluorine Chem.* **1985**, 27, 327.
- [16] K. Burger, K. Geith, N. Sewald *J. Fluorine Chem.* **1990**, 46, 327.
- [17] T. Sakai, F. Yan, S. Kashino, K. Uneyama *Tetrahedron* **1996**, 52, 233.
- [18] V. Soloshonok, V.P. Kukhar *Tetrahedron* **1997**, 53, 8307.
- [19] H. Abe, H. Amii, K. Uneyama *Org. Lett.* **2001**, 3, 313.
- [20] A.S. Demir, O. Sesenoglu, Z. Gerçek-Arkin *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2309.
- [21] A. Arnone, P. Bravo, S. Capelli, G. Fronza, S. Meille, M. Zanda *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3375.
- [22] N. Lebouvier, C. Laroche, F. Huguenot, T. Brigaud *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2827.
- [23] Z.F. Wang, J.C. Xu *Chinese Chem. Lett.* **2000**, 11, 297.
- [24] F. Weygand, W. Steglich, W. Oettmeier, A. Maierhofer, R.S. Loy *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 6001.
- [25] F. Weygand, W. Steglich, W. Oettmeier *Chem. Ber.* **1970**, 103, 1655.
- [26] R.H. Abeles, A.L. Maycock *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 313.
- [27] W. Faraci, C.T. Walsh, *Biochemistry* **1989**, 28, 431.
- [28] a) R.L. Von Tersch, F. Secundo, R.S. Phillips, M.G. Newton in *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, ACS Symp. Ser. 639, I. Ojima, J. McCarthy, J.T. Welch Eds., ACS, Washington DC, 1996, pp. 95-104.
b) T. Tsukamoto, J.K. Coward, J.J. Coward in *ibidem* pp. 118-128.
c) B. Koksche, N. Sewald, H.D. Jakubke, K. Burger in *ibidem* pp. 42-58.
- [29] C. Steegborn, T. Clausen, P. Sondermann, U. Jacob, M. Worbs, S. Marinkovic, M.C. Wahl *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 12675.
- [30] R.S. Phillips, R.K. Dua *Arch. Biochem. Biophys.* **1992**, 296, 489.
- [31] H. Uno, S. Okada, T. Ono, Y. Shiraishi, H. Suzuki *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1504.
- [32] N. Muller *J. Fluorine Chem.* **1987**, 36, 163.
- [33] I. Ojima, K. Kato, K. Nakahashi, T. Fuchikami, M. Fujita *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4511.
- [34] Y. Matsumura, M. Urushihara, H. Tanaka, K. Uchida, A. Yasuda *Chem. Lett.* **1993**, 1255.
- [35] K. Weinges, E. Kromm *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 902.
- [36] X. Xing, A. Fichera, K. Kumar *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1722.
- [37] K.H. Hsieh, P. Needleman, G.R. Marshall *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1097.
- [38] a) R. Keese, C. Hinderling *Synthesis* **1996**, 695.
b) M.K. Eberle, R. Keese, H. Stoeckli-Evans *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 182.
- [39] X. Xing, A. Fichera, K. Kumar *Org. Lett.* **2001**, 3, 1285.

- [40] J.T. Anderson, P.T. Toogood, E.N.G. Marsh *Org. Lett.* **2002**, 4, 4281.
- [41] C. Zang, C. Ludin, H. Stoeckli-Evans, R. Keese *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 174.
- [42] N.O. Brace *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 430.
- [43] D. Tra Anh, H. Blancou, A. Commeyras *J. Fluorine Chem.* **1999**, 94, 57.
- [44] U. Larsson, R. Carlson, J. Leroy *Acta Chem. Scand.* **1993**, 47, 380.
- [45] a) E.W. Wallace, N.C. Gupta, A.F. Hubbs, S.M. Mazza, H.A. Bishop, M.J. Keane, L.A. Battelli, M.J. Ma, P. Schleiff *J. Nuclear Medicine* **2002**, 43, 413.
b) A.R. Borner, K.J. Langen, H. Herzog, K. Hamacher, V. Muller-Mattheis, T. Schmitz, R. Ackermann, H.H. Coenen *Nuclear Med. & Biol.* **2001**, 28, 287.
- [46] K. Burger, M. Rudolph, S. Fehn, N. Sewald *J. Fluorine Chem.* **1994**, 66, 87.
- [47] a) R.J. Sufrin, T.M. Balasubramanian, C.M. Vora, G.R. Marshall *Intern. J. Peptides Protein Res.* **1982**, 20, 438.
b) A. Suzuki, M. Mae, H. Amii, K. Uneyama *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5132.
- [48] J.R. Del Valle, M. Goodman *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1600.
- [49] X.I. Qiu, F.L. Qing *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7162.
- [50] X.I. Qiu, F.L. Qing *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2002**, 2052.
- [51] M.J. Adam, J.R. Grierson, T.J. Ruth, S. Jivan *App. Radiat. Iso.* **1986**, 37, 877.
- [52] K. Uchida, H. Tanaka *J. Synth. Org. Chem. Jpn* **1988**, 46, 977.
- [53] V.P. Kuhkar, Y.N. Belokon, V.A. Soloshonok, N.Y. Svistunova, A.B. Rozhenko, N.A. Kuz'mina *Synthesis* **1993**, 117.
- [54] R. Fitzi, D. Seebach *Tetrahedron* **1988**, 44, 5277.
- [55] W.P. Deng, K.A. Wong, K.L. Kirk *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1135.
- [56] K.L. Kirk, M. Nishida, S. Fujii, H. Kimoto *J. Fluorine Chem.* **1992**, 59, 197.
- [57] a) M.T. Kolycheva, Y.L. Yagupol'skii, I.I. Gerus, L.F. Godumova *Zh. Org. Chem.* **1989**, 25, 1306.
b) M. Schlosser, N. Brügger, W. Schmidt, N. Amrhein *Tetrahedron* **2004**, 60, 7731.
- [58] J.S. Sabol, N.W. Brake, I.A. McDonald *Tetrahedron Lett.* **1994**, 12, 1817.
- [59] Y. Gong, K. Kato, H. Kimoto *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5743.
- [60] I.A. McDonald, P.L. Nyce, M.J. Jung, J.S. Sabol *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 887.
- [61] M.J. Jung, J.M. Hornsperger, F. Gerhart, J. Wagner *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 327.
- [62] M. Mae, H. Amii, K. Uneyama *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7893.

- [63] C. Schaffrath, S.L. Cobb, D. O'Hagan *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3913.
- [64] C. Scolastico, E. Conca, L. Prati, G. Guanti, L. Banfi, A. Berti, P. Farina, U. Valcavi *Synthesis* **1985**, 850.
- [65] M. Shimizu, T. Yokota, K. Fujimori, T. Fujisawa *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 835.
- [66] M.A. Amin, D.B. Harper, J.M. Moloney, C.D. Murphy, J.A.K. Howard, D. O'Hagan *Chem. Commun.* **1997**, 1471.
- [67] T. Kitazume, J.T. Lin, T. Yamazaki *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 235.
- [68] T. Yamazaki, J. Haga, T. Kitazume *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, 1, 271.
- [69] V.A. Soloshonok, V.P. Kukhar, S.V. Galushko, N.Y. Svistunova, D.V. Avilov, N.A. Kuz'mina, N.I. Raevski, Y.T. Struchkov, A.P. Pysarevsky, Y.N. Belokon *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 3143.
- [70] G.K.S. Prakash, M. Mandal, S. Schweizer, N. Petasis, G.A. Olah *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3718.
- [71] J.J.M. Hageman, M.J. Wanner, G.J. Koomen, U.K. Pandit *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 1677.
- [72] M.J. Wanner, J.J.M. Hageman, G.J. Koomen, U.K. Pandit *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 850.
- [73] A.M. Stern, B.M. Foxman, A.H. Tashjian, H. Armen, R.H. Abeles *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 544.
- [74] F. Burgat-Charvillon, R. Amouroux *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5103.
- [75] a) P.J. Casey, R.H. Abeles, J.W. Lowenstein *J. Biolog. Chem.* **1986**, 261, 16367.
b) G. Hortin, A.M. Stern, B. Miller, R.H. Abeles, I. Boime *J. Biol. Chem.* **1983**, 258, 4047.
- [76] M. Hudlicky *J. Fluorine Chem.* **1993**, 60, 193.
- [77] T. Tsukamoto, T. Kitazume, J.J. McGuire, J.K. Coward *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 66.
- [78] T. Tsukamoto, J.K. Cowards *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2497.
- [79] P. Meffre, R.H. Dave, J. Leroy, B. Badet *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8625.
- [80] D.W. Konas, J.J. Pankuch, J.K. Coward *Synthesis* **2002**, 17, 2616.
- [81] Y. Ding, J. Wang, K.A. Abboud, Y. Xu, W.R. Dolbier Jr, N.G.J. Richards *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6381.
- [82] D.W. Konas, J.K. Coward *Org. Lett.* **1999**, 1, 2105.
- [83] B.P. Hart, W.H. Haile, N.J. Licato, W.E. Bolanowska, J.J. McGuire, J.K. Coward *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 56.
- [84] P.E. Curtley, R.F. Hirschmann *US Patent* 4,427,661 (1983) (*Chem. Abstr.* **1984**, 100, 192286).
- [85] F.N. Shiota, H.T. Nagasawa, J.A. Elberling *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 1623.

- [86] W.H. Haile, J.J. McGuire, J.K. Coward *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2536.
- [87] K.S. Kim, L. Qian *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7195.
- [88] X. Huang, B.J. Blackburn, S.C.F. Au-Yeung, A.F. Janzen *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 477.
- [89] V. Soloshonok, V. Kukhar, Y. Pustovit, V. Nazaretian *Synlett* **1992**, 657.
- [90] D.R. Dohn, J.R. Leininger, L.H. Lash *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1985**, 235, 51.
- [91] M.B. Fisher, P.J. Hayden, S.A. Brusci, D.M. Dulik, Y. Yang, A.J.I. Ward, J.L. Stevens *Chem. Res. Toxicol.* **1993**, 6, 223.
- [92] K. Li, C. Leriche, H.W. Liu *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1097.
- [93] M.E. Houston Jr, J.F. Honek *J.C.S., Chem. Commun.* **1989**, 761.
- [94] P. Bey, F. Gerhart, V. Van Dorselaer, C. Danzin *J. Med. Chem.*, **1983**, 2, 1551.
- [95] P. Bey, J.B. Ducep, D. Schirlin *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5657.
- [96] D. Schirlin, J.B. Ducep, S. Batzer, P. Bey, F. Piriou, J. Wagner, J.M. Horsperger, J.G. Heydt, M.J. Jung, C. Danzin, R. Weiss, J. Fischer, A. Mitschler, A. DeCian *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1053.
- [97] K.G. Grozinger, R.W. Kriwacki, S.F. Leonard, T.P. Pitner *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 709.
- [98] a) D. Schirlin, F. Gerhart, J.M. Hornsperger, M. Hamon, J. Wagner, M.J. Jung *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 30.
b) L. Van Hijfte, V. Heydt, M. Kolb *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4793.
- [99] P. Bey, D. Schirlin *Tetrahedron Lett.* **1978**, 5225.
- [100] N. Sewald, W. Hollweck, K. Mütze, C. Schierlinger, L.C. Seymour, K. Gaa, K. Burger, B. Koksche, H.D. Jakubke *Amino Acids* **1995**, 8, 187.
- [101] N. Sewald, L.C. Seymour, K. Burger, S.N. Osipov, A.F. Kolomiets, A.V. Fokin *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1051.
- [102] A. Asensio, P. Bravo, M. Crucianelli, A. Farina, S. Fustero, J.G. Soler, S.V. Meille, W. Panzeri, F. Viani, A. Volonterio, M. Zanda *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1449.
- [103] P. Bravo, S. Capelli, S.V. Meille, P. Seresini, A. Volonterio, M. Zanda *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2321.
- [104] S.N. Osipov, A.F. Kolomiets, A.V. Fokin *Bull. Acad. Sci. USSR, Chem. Sect.* **1989**, 673.
- [105] M. Moroni, B. Koksche, S.N. Osipov, M. Crucianelli, M. Frigerio, P. Bravo, K. Burger *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 130.
- [106] a) K. Burger, K. Geith, K. Gaa *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 848.
b) K. Burger, K. Gaa, K. Geith, C. Schierlinger *Synthesis* **1989**, 850.
c) K. Burger, K. Gaa, E. Höss *J. Fluorine Chem.* **1990**, 47, 89.
- [107] a) B. Koksche, K. Mütze, S.N. Osipov, A.S. Golubev, K. Burger *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3825.
b) H. Schedel, W. Dmowski, K. Burger *Synthesis* **2000**, 1681.

- c) F. Bordusa, C. Dahl, H.D. Jakubke, K. Burger, B. Koksh *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 307.
- d) S. Thust, B. Kokschi *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2290.
- e) S. Thust, B. Kokschi *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1163.
- [108] P. Marbach, J. Rudinger *Helv. Chim. Acta* **1974**, 57, 403.
- [109] G.H. Fisher, J.W. Ryan, P. Berryer *Cardiovasc. Med.* **1977**, 2, 1179.
- [110] a) W.H. Vine, A. Brueckner, P. Needleman, G.R. Marshall *Biochemistry* **1973**, 12, 1630.
b) K.H. Hsieh, P. Needleman, G.R. Marshall *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1097.
- [111] S. Vonhof, I. Paakkari, G. Feuerstein, L.A. Cohen, V.M. Labroo *Eur. J. Pharmacol.* **1989**, 164, 77.
- [112] a) Y. Sasaki, A. Ambo, K. Suzuki *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 2316.
b) J.M. Walker, D.H. Coy, E.A. Young, G. Baldrighi, S.F. Siegel, W. Bowen, H. Akil *Peptides*, **1987**, 8, 811.
- [113] H. Tanaka, F. Osakada, S.I. Ohashi, M. Shiraki, E. Munekata *Chem. Lett.* **1986**, 391.
- [114] Y. Sasaki, H. Kohno, Y. Ohkubo, K. Suzuki *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 3162.
- [115] M. Maeda, K. Kawasaki, J. Watanabe, H. Kaneto *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 826.
- [116] J. Watanabe, S. Tokuyama, M. Takahashi, H. Kaneto, M. Maeda, K. Kawasaki, T. Taguchi, Y. Kobayashi, Y. Yamamoto, K. Shimokawa *J. Pharmacobio. Dyn.* **1991**, 14, 101.
- [117] I. Ojima, K. Kato, F.A. Jameison, J. Conway, K. Nakahashi, M. Hagiwara, T. Miyamae, H.E. Radunz *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, 2, 219.
- [118] B.M. Dun, C. DiBello, K.L. Kirk, L.A. Cohen, I.M. Chaiken *J. Biol. Chem.* **1974**, 249, 6295.
- [119] M.E. Houston Jr, L. Harvath, J.F. Honek *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 3007.
- [120] J.W. Payne *Drugs Exp. Clin. Res.* **1986**, 12, 585.
- [121] a) W.D. Kingsbury, J.C. Boehm, R.J. Mehta, S.F. Grappel *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 1725.
b) D.H. Young, R.J. Mehta *Experientia* **1989**, 45, 325.
- [122] V.M. Labroo, R.B. Labroo, L.A. Cohen *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5705.
- [123] K.L. Kirk *Biochemistry of Halogenated Organic Compounds*, Plenum Press, New York, 1991, pp. 296-299.
- [124] N.C. Yoder, K. Kumar *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 335.
- [125] B.D. Sykes, J.H. Weiner *Magn. Res. Biol.* **1980**, 1, 171.
- [126] a) P. Bai, Z.Y. Peng *Biochemistry* **2000**, 39, 372.
b) P. Wang, Y. Tang, D.A. Tirrell *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6900.

- [127] a) B. Bilgiçer, A. Fichera, K. Kumar *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4393.
b) Y. Tang, G. Ghirlanda, W.A. Petka, T. Nakajima, W.F. DeGrado, D.A. Tirrell *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1494.
- [128] S.K. Holmgren, K.M. Taylor, L.E. Bretscher, R.T. Raines *Nature* **1998**, 392, 621.
- [129] J. Uitto, D.J. Prockop *Biochem. Biophys. Acta* **1974**, 336, 234.
- [130] C. Renner, S. Alefelder, J.H. Bae, N. Budisa, R. Huber, L. Moroder *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 923.
- [131] H. Diewel, E. Daub, V. Robinson, J.F. Honek *Biochemistry* **1997**, 36, 3404.
- [132] C.R. Creveling, W.L. Padgett, E.T. McNeal, L.A. Cohen, K.L. Kirk *Life Sci.* **1992**, 51, 1197 et références citées.

Chapitre 6

Dérivés fluorés saccharidiques

L'INTÉRÊT CONSIDÉRABLE POUR LES SUCRES, les nucléosides et les composés apparentés comportant un ou des atomes de fluor tient à leurs nombreuses applications potentielles : propriétés antivirales et anti-tumorales pour les nucléosides, imagerie médicale en tant que traceurs pour les sucres radio-marqués, inhibition d'enzymes (glycosidases, glycosyltransférases, etc.), utilisation de sucres fluorés amphiphiles comme tensioactifs biocompatibles et cristaux liquides, etc. Dans ce chapitre, nous passerons en revue successivement les analogues fluorés des furanoses et des nucléosides, les analogues des pyranoses et enfin les sucres fluorométhylés. Enfin nous aborderons brièvement les sucres perfluoroalkylés et leurs propriétés amphiphiles.

Sur le plan de la nomenclature, le remplacement de l'un des hydroxyles d'un sucre par un atome de fluor conduit à un déoxyfluorosucrose ; s'il s'agit de l'hydroxyle anomère, le composé est alors appelé un fluorure de glycosyle. Le terme fluorosucrose désigne un sucre dans lequel un atome de fluor remplace un atome d'hydrogène. Les sucres fluoroalkylés possèdent un ou plusieurs carbones supplémentaires portant un ou plusieurs atomes de fluor. Les fluoro-*C*-glycosides et fluoro-*C*-disaccharides sont des composés dans lesquels un groupe CHF ou CF₂ remplace l'hydroxyle ou l'oxygène anomère. Dans les nucléosides, la numérotation commence par celle de la base, celle du furanose étant affectée d'un indice : un 2-fluoro-2-déoxyfuranose devient sous forme de nucléoside un 2'-fluoro-2'-déoxynucléoside.

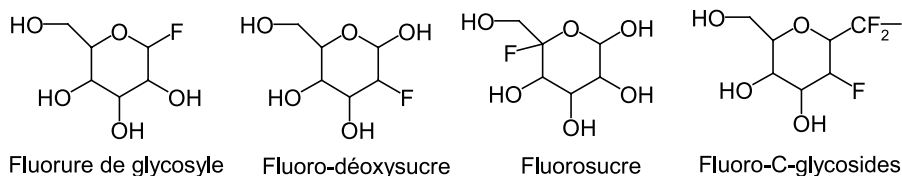


FIG. 6.1 – Nomenclature des sucres fluorés.

6.1 Fluorures de glycosyle

Nous n'aborderons pas dans cet ouvrage les fluorures de glycosyle. En effet, ce sont essentiellement des réactifs de synthèse utilisés comme donneurs de glycosyle dans la synthèse chimique et enzymatique de polysaccharides [1–5]. La seconde application des fluorures de glycosyle est leur emploi comme sonde mécanistique pour l'étude de glycosidases et de glycosyl transférases. Cet aspect sera abordé dans le chapitre 7 [2, 5, 6].

Les nombreuses méthodes de préparation des fluorures de glycosyle font appel aux réactifs de fluoration nucléophile (HF, DAST, etc.), et aux réactifs de fluoration électrophile (SelectfluorTM, etc.) (*cf.* chapitre 2) [1, 2, 5]. La synthèse et la réactivité des fluorures de glycosyle sont couvertes par plusieurs revues récentes [1–4, 7].

6.2 Analogues mono- et difluorés de sucres

6.2.1 Furanoses et nucléosides fluorés

Les propriétés antivirales et antitumorales des analogues de nucléosides ont suscité un nombre considérable d'études. Ce sont souvent des inhibiteurs d'enzymes impliquées dans la biosynthèse des nucléosides, dans les phénomènes de répllication et de transcription de l'ADN, dans des transformations métaboliques comme la phosphorylation des bases nucléiques modifiées. Dans ce cadre, les analogues fluorés de nucléosides ont été particulièrement étudiés, le phénomène s'est amplifié avec la recherche de médicaments actifs contre le VIH.

La fluoration d'un nucléoside concerne soit la base, soit la partie furanose. Dans ce chapitre, nous nous intéresserons principalement aux nucléosides fluorés sur la partie osidique. Les nucléosides fluorés sur la base seront abordés succinctement à la fin de ce paragraphe, mais plus largement dans le chapitre 7 (Inhibiteurs d'enzymes).

L'un des très rares produits fluorés naturels est un nucléoside fluoré, la nucléocidine (4'-fluoro-5-O-sulfamoyladénosine), qui a été isolée à partir de cultures microbiennes [8] (*cf.* chapitre 4).

Il est intéressant de remarquer que la fluoration complète d'un furanose a été réalisée; c'est, semble-t-il, le seul exemple de synthèse d'un analogue totalement fluoré d'un produit naturel relativement complexe (figure 6.2) [9].

Les 2-, 3- ou 5-fluorodéoxyfuranoses, les 2- ou 3-fluoro 2,3-didéoxyfuranoses, les composés 2- et 3-fluorés insaturés et les composés difluorés correspondants ont tous été largement étudiés. Nous traiterons globalement les furanoses fluorés et les nucléosides correspondants car les réactions d'introduction de l'atome de fluor sont souvent effectuées sur l'un ou l'autre de ces substrats.

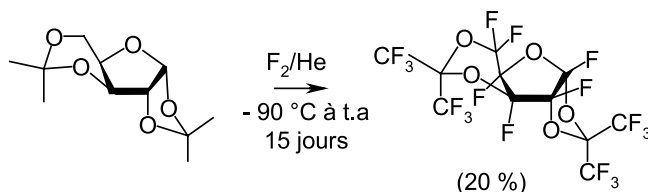


FIG. 6.2 – Fluoration du diisopropylidène-D-xylofuranose [9].

6.2.1.1 2-Fluoro-2-déoxy- et 3-fluoro-3-déoxy-furanoses

La pandémie du SIDA et la découverte d'inhibiteurs d'enzymes virales et rétrovirales, comme l'AZT inhibiteur de la transcriptase inverse du VIH (RT-VIH), ont induit des recherches considérables et provoqué un fort regain d'intérêt pour les déoxynucléosides, auparavant étudiés comme drogues antitumorales potentielles. Les fluoro déoxynucléosides ont constitué une part importante de ces recherches [10].

Les 2-fluoro-2-déoxy-furanoses sont de loin les composés qui ont été les plus étudiés. Ce sont en effet les analogues structurellement les plus proches des 2'-déoxynucléosides. Par son effet électronique, l'atome de fluor en position 2' défavorise le développement de la charge positive sur le carbone anomère, qui permet la coupure hydrolytique des nucléosides. Pour augmenter la stabilité en milieu acide des 2'-déoxynucléosides, et par conséquent faciliter l'éventuelle administration par voie orale d'un composé antiviral, un atome de fluor a été fréquemment introduit sur la position 2. L'effet protecteur vis-à-vis de la protéolyse, qui en résulte, est bien démontré, comme le montre l'exemple des analogues fluorés du ddI et du ddA (*cf.* chapitre 3 figure 3.13). Cependant les propriétés antivirales se trouvent souvent modifiées par la présence de cet atome de fluor [10, 11].

Les nucléosides dérivés du 2-fluoro-2-déoxy-D-arabinofuranose présentent, après phosphorylation, des propriétés antivirales et antitumorales *via* une activité sur les DNA polymérases. Plusieurs de ces composés ont été ou sont en essais cliniques (figure 6.3) [10].

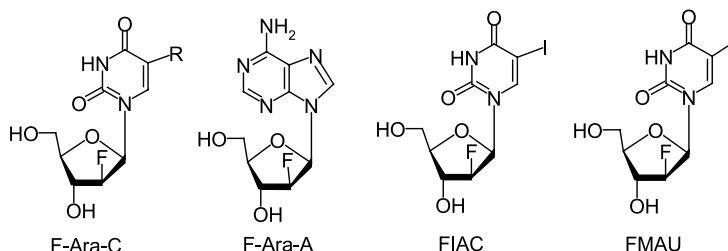


FIG. 6.3 – Nucléosides dérivés du 2-déoxy-2-fluoro-D-arabinose.

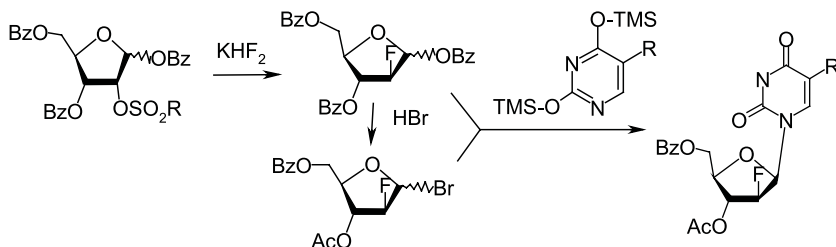
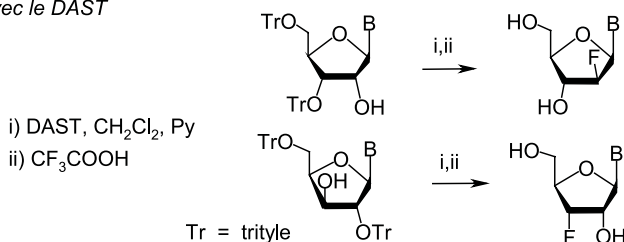
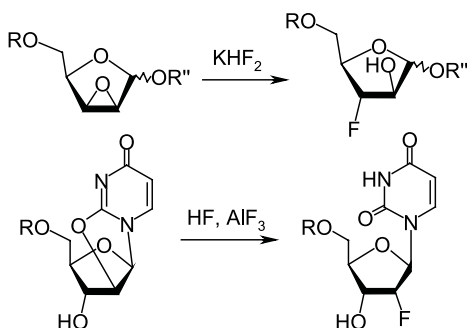
Substitution nucléophile avec un fluorure métallique*Fluoruration avec le DAST**Ouverture d'époxyde avec des fluorures métalliques*

FIG. 6.4 – Préparation de 2'-fluoro-2'-déoxy- et 3'-fluoro-3'-déoxy-nucléosides.

Les 2'-fluoro-2'-déoxy- et 3'-fluoro-3'-déoxy-nucléosides sont généralement préparés soit par couplage entre le fluorodéoxyfuranose et la base, soit par fluoruration du nucléoside. Les réactions de fluoruration nucléophiles sont parfois compatibles avec la présence de la base [2, 7].

Les fluoro-déoxyfuranoses précurseurs sont accessibles par fluoruration du furanose par plusieurs méthodes représentées sur la figure 6.4 :

- par la réaction du DAST sur l'hydroxyle libre du furanose convenablement protégé, la réaction s'effectue alors généralement avec inversion de configuration [12–15] ;

- par la substitution nucléophile d'un sulfonate par des ions fluorures, la réaction s'effectuant également avec inversion de configuration [13] ;
- par l'ouverture d'un époxyde ou d'un déplacement de sulfates cycliques ou d'un anhydronucléoside par les ions fluorures (KHF_2) [13, 16–18].

La glycolysation d'une base avec un fluoro-déoxyfuranose convenablement protégé conduit au nucléoside fluoré. Ainsi le 2-fluoro-2-déoxyarabinofuranose protégé, qui est disponible commercialement [19], ou le bromure correspondant peuvent être condensés avec une base protégée [20]. Cependant la glycosylation par les dérivés du 2-fluoro-2-déoxyarabinofuranose n'est pas toujours aisée, en particulier dans le cas des purines. C'est pourquoi l'introduction de l'atome de fluor avec le DAST sur le nucléoside protégé est parfois préférée [13, 15]. Ces différentes approches sont également utilisées pour préparer les 3'-fluoro-3'-déoxynucléosides [13, 14].

Les composés 5-déoxy-5-fluoro sont généralement obtenus par déplacement du sulfonate primaire au moyen du TBAF [5, 7].

6.2.1.2 Fluoro-2,3-didéoxy furanoses

Les 2', 3'-didéoxy nucléosides, comme le ddC (Zalcitabine) et le ddI (Didanosine) sont des antiviraux très efficaces, en particulier vis-à-vis du VIH, leurs analogues fluorés en position 2' ou en position 3' ont été étudiés [21]. Le précurseur fluoro-didéoxyfuranose est préparé par fluoration nucléophile d'un monodéoxyfuranose, lui-même obtenu soit par hémisynthèse à partir d'un produit naturel, soit par synthèse totale à partir d'un composé acyclique chiral. La γ -ribonolactone est le précurseur utilisé dans les deux exemples de la première approche. Pour préparer le 2-fluoro-2,3-didéoxyfuranose, cette lactone est transformée en DPA-lactone, puis fluorée avec le DAST [22]. Pour accéder au 3-fluoro-2,3-didéoxyfuranose, les hydroxyles-2 et 5 sont protégés, l'hydroxyle libre est fluoré directement avec le DAST ou transformé en triflate, qui est déplacé au moyen du TBAF. Il peut être nécessaire d'inverser préalablement la configuration de l'hydroxyle en position 3 selon la configuration de l'atome de fluor souhaitée (figure 6.5) [23].

Des synthèses de 2- ou 3-fluoro-2,3-didéoxyfuranoses ont été décrites à partir du L- ou du D-glycéraldéhyde ou d'autres précurseurs acycliques. Elles mettent en jeu une réaction de Wittig-Horner, suivie d'une époxydation de Sharpless, etc. (figure 6.6) [24–26].

Les différents isomères de 2,3-difluoro-2,3-didéoxynucléosides ont été synthétisés (figure 6.7). La configuration des atomes de fluor joue un rôle essentiel pour l'activité antivirale [10, 27, 28]. Dans le cas du composé D-lyxo, le couplage avec la thymine échoue, à cause de la participation du groupe protecteur [29].

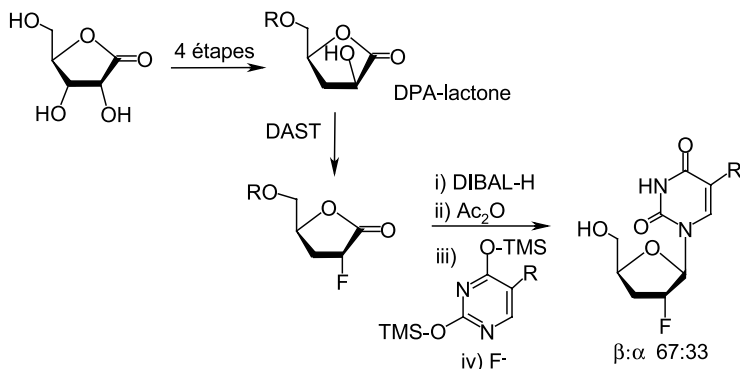


FIG. 6.5 – Préparation d'un 2-fluoro-2,3-didéoxyfuranose par fluoration.

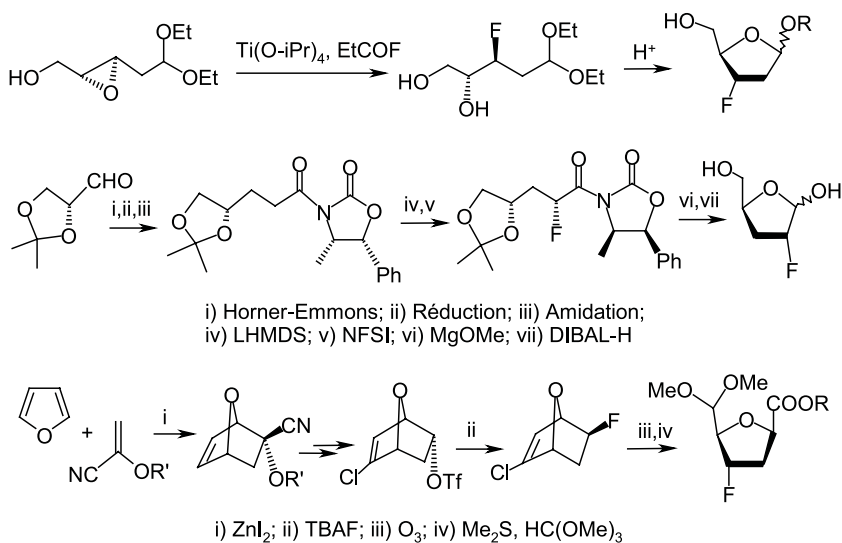


FIG. 6.6 – Synthèse de fluoro-2,3-didéoxyfuranoses à partir de précurseurs acycliques.

6.2.1.3 *Gem*-difluoro-déoxyfuranoses

Les composés de la série 2,2-difluoro-2-déoxyribo et les nucléosides correspondants ont fait l'objet de travaux importants en raison de leurs propriétés antivirales et antitumorales. Ainsi la 2',2'-difluorodéoxycytidine (*gemcitabine* ou *Gemzar*®) est prescrite dans plusieurs types de cancer (poumon NSCLC, pancréas). Le principal mode d'action de la gemcitabine est, après sa phosphorylation métabolique, l'inhibition de la ribonucléotide réductase (*cf.* chapitre 8). Le 2,2-difluoro-2-déoxyribose est préparé par addition du réactif de

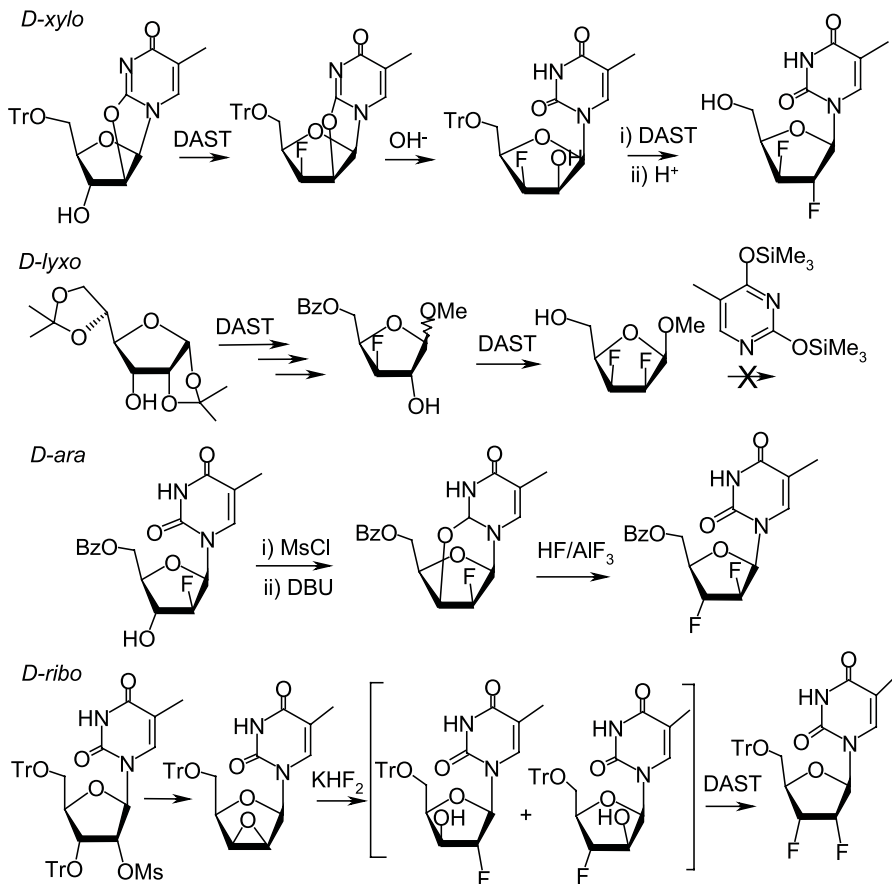


FIG. 6.7 – Préparation des quatre isomères de 2,3-difluoro-2,3-didéoxynucléoside.

Reformatsky préparé à partir du bromodifluoroacétate d'éthyle sur le (*R*)-2,3-O-isopropylidène glycéraldéhyde. Le produit résultant est ensuite couplé avec la pyrimidine silylée. Le contrôle de la stéréochimie de l'addition du réactif de Reformatsky a fait l'objet de nombreux travaux (figure 6.8) [30, 31].

Le contrôle de la diastéréosélectivité de l'addition du réactif de Reformatsky sur le glycéraldéhyde est difficile, des approches ont été proposées à partir de dérivés D-pyranosiques pour tenter de contourner ce problème (figure 6.9) [32].

Les 3,3-difluoro-2,3-didéoxyfuranoses et les nucléosides correspondants sont généralement préparés par fluoruration par le DAST de la cétone correspondante. Cette fluoruration est impossible en présence d'un hydroxyle en position 2, la cétone étant trop encombrée [33]. Ces cétones sont préparées à partir d'un précurseur naturel, par exemple, le L-xylose (figure 6.10) [34].

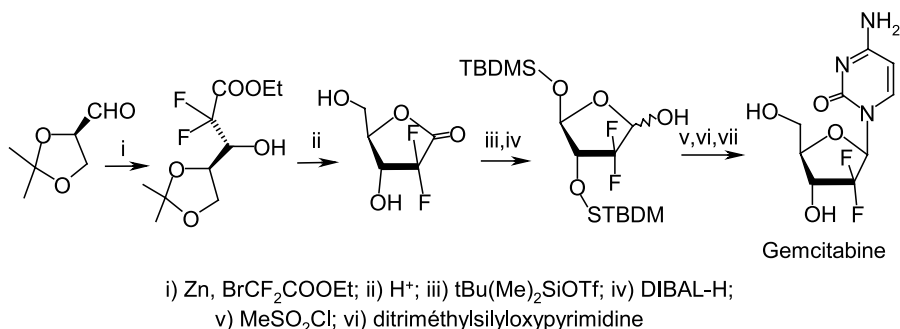


FIG. 6.8 – Préparation de la Gemcitabine (2'-déoxy-2', 2'-difluorocytidine).

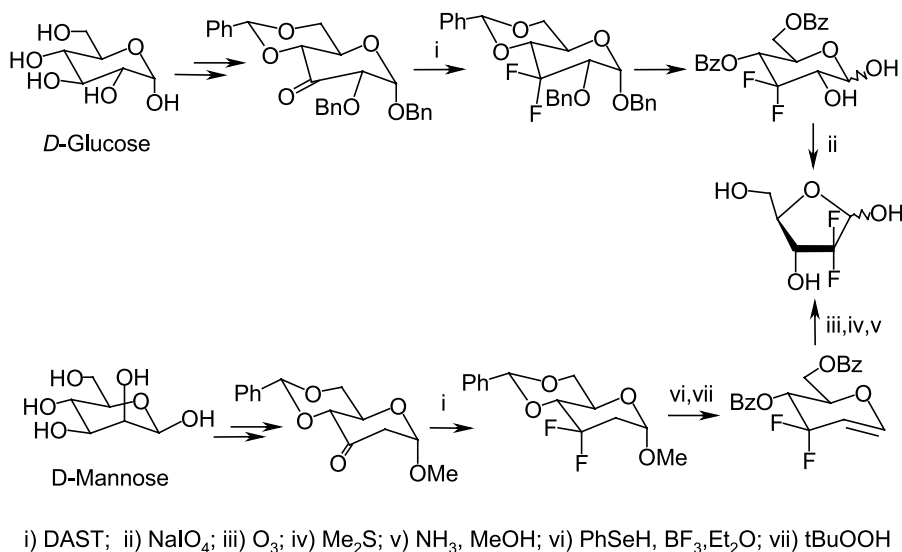


FIG. 6.9 – Synthèse du 2-déoxy-2,2-difluoro-D-ribose à partir de D-pyranoses.

Ces préparations nécessitant un nombre d'étapes élevé, des synthèses ont été également mises au point à partir du glycéraldéhyde (figure 6.10) [35].

6.2.1.4 Fluoro déoxyfuranoses insaturés

Les nucléosides 2',3'-insaturés fluorés en 2' ou en 3' ont également été explorés pour leurs éventuelles propriétés antivirales (VIH et VHB). Les 2-fluoro-furanoses précurseurs sont préparés *via* une réaction d'Horner-Emmons sur l'acétonide du L-glycéraldéhyde. La présence de l'atome de fluor accroît la stabilité à l'hydrolyse de ces nucléosides qui, du fait de la position allylique de la base, sont beaucoup plus instables que les composés saturés (*cf.* figure 3.13,

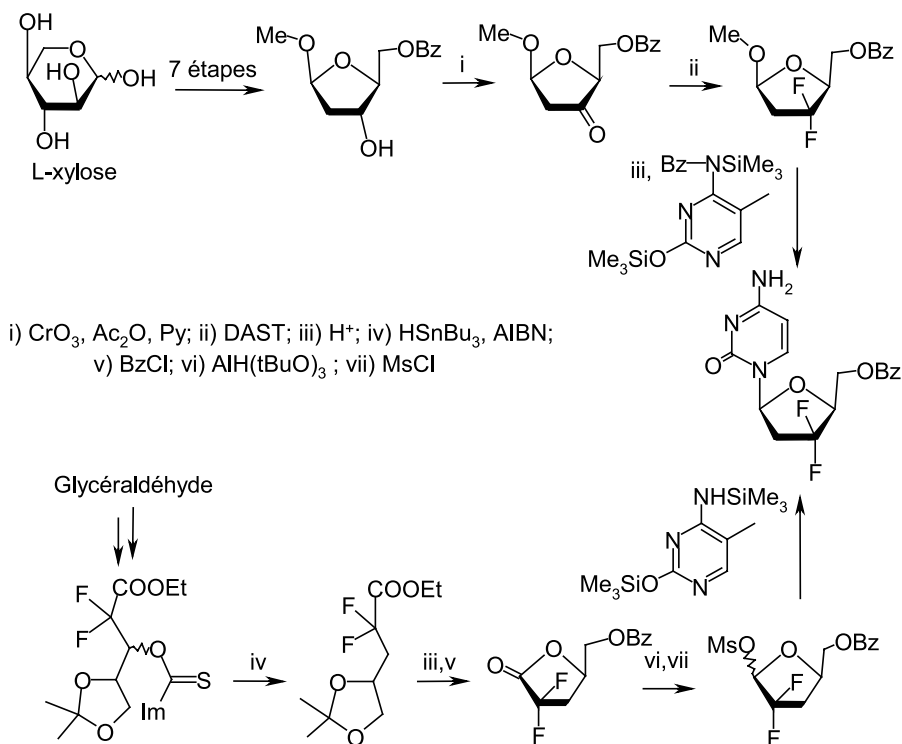


FIG. 6.10 – Préparation de 2,2-difluoro-2',3'-dideoxy-nucléotides.

chapitre 3). Certains d'entre eux possèdent de bonnes activités antivirales sur les cellules infectées [36, 37].

Les nucléosides fluorés en 3' sont préparés par déhydrofluoruration des composés *gem*-3',3'-difluorés (*vide supra*) [34].

Les 5'-fluoro-nucléosides possédant une double liaison exocyclique peuvent être préparés à partir du fluorosulfoxyde résultant d'une fluoration électrophile du soufre correspondant au moyen du SelectfluorTM (F-TEDA-BF₄) (figure 6.12) [38].

6.2.1.5 Carbacycles et analogues soufrés fluorés

De nombreux analogues carbacycliques ou soufrés des mono- et difluoro-déoxynucléosides ont été synthétisés comme agents antiviraux potentiels [39–41]. En série carbacyclique, le composé de départ est l'époxyde de l'hydroxyméthylcyclopentène : son réarrangement introduit une nouvelle insaturation, qui époxydée à son tour permet l'introduction en position 4 d'une fonction aminée servant à l'édification de la base (figure 6.13) [42, 43].

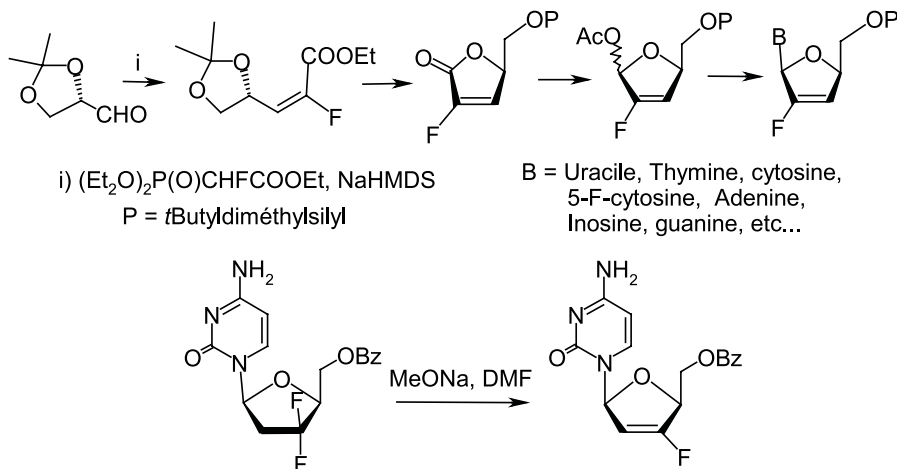


FIG. 6.11 – Préparation des nucléosides 2'- et 3'-fluoro-2',3'-insaturés.

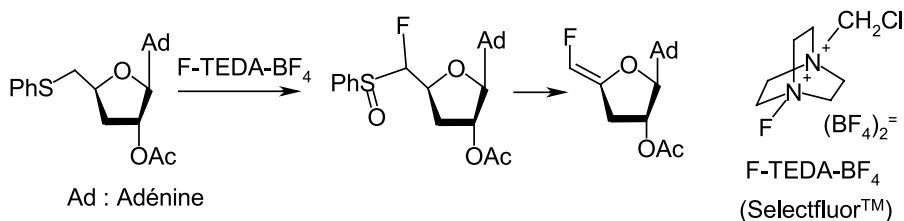


FIG. 6.12 – Préparation du 5'-(fluoro)vinyl-déoxyfuranoadenosine [38].

Les précurseurs thiofuranosiques sont préparés à partir du furanose convenablement protégé : l'étape de fluoration utilise les voies classiques, il est nécessaire de réintroduire ensuite la fonctionnalisation anomérique (figure 6.13) [44].

6.2.1.6 Nucléosides dérivés de bases fluorées

De nombreux nucléosides ont été préparés à partir des différentes bases pyrimidiques (uracile, thymidine, cytosine) ou puriques (adénine, guanine) fluorées. Ces composés sont généralement préparés par fluoration électrophile de la base (*cf.* chapitre 2). Ce sont potentiellement des inhibiteurs d'enzymes de la biosynthèse des ARN et ADN, et ont une grande importance sur le plan des applications antitumorales et antivirales dans lesquelles ils servent le plus souvent de prodrogues pour faciliter l'administration orale des bases.

L'atome de fluor peut être présent en 5 dans les dérivés de l'uracile ou un dans ceux de purine, comme dans la *fludarabine*, utilisée dans le traitement

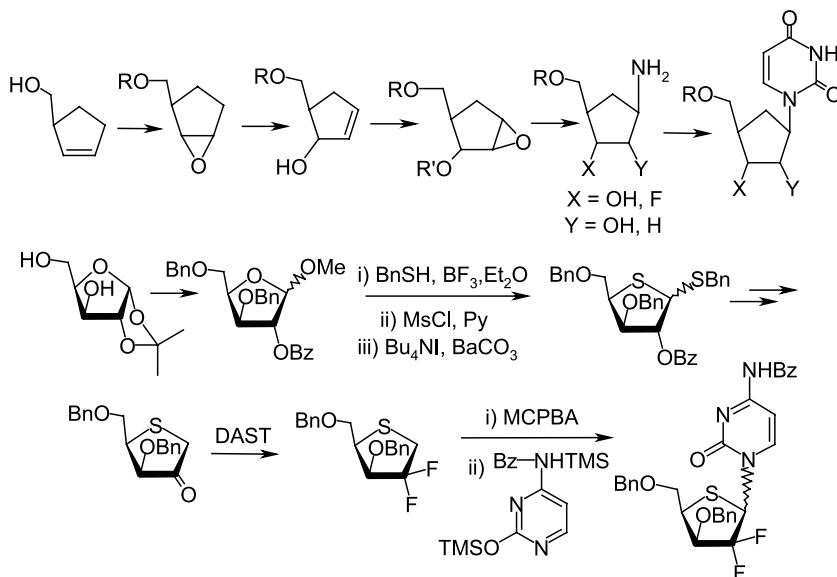


FIG. 6.13 – Analogues carbacycliques et thioarabino de fluorodéoxynucléosides.

de certaines leucémies (figure 6.14) (*cf.* chapitre 8). Les nucléosides dérivés du fluorouracile, comme la *capécitabine*, permettent l'administration orale du 5-FU par voie orale en chimiothérapie du cancer. Le mode d'action de ces nucléosides sera explicité chapitre 7. Généralement préparés par trifluorométhylation radicalaire de la base (*cf.* chapitre 2), des nucléosides comportent une base trifluorométhylée, comme la *trifluridine*, active sur les virus de l'herpès (figure 6.14).

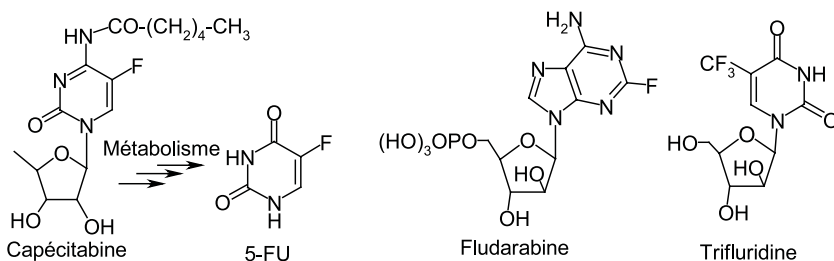


FIG. 6.14 – Exemples de nucléosides dérivés de bases fluorées.

En dehors de son rôle dans les mécanismes d'inhibition, la présence d'atomes de fluor sur la base hétérocyclique d'un nucléoside peut jouer un rôle conformationnel décisif sur l'appariement et l'empilement des bases [45].

6.2.2 Pyranoses fluorés

6.2.2.1 Monofluoro-déoxyypyranoses

Les 2-fluoro-2-déoxy-pyranoses sont les composés les plus importants de la série, en raison de leurs rôles en imagerie médicale utilisant le ^{18}F [46]. Ce sont également des sondes pour des études de mécanisme enzymatique de réactions catalysées par les glycosidases et les glycosyl transférases [47]. Les fluoro-déoxyypyranoses peuvent aussi être des inhibiteurs de ces enzymes (*cf.* chapitre 7).

La fluoration électrophile est particulièrement utile pour la synthèse des 2-fluoro-2-déoxyypyranoses. La fluoration nucléophile avec le DAST, le déplacement d'un groupe partant avec un ion fluorure, l'ouverture d'époxydes avec les complexe amine-HF, etc. sont les autres principales voies d'accès aux divers fluoro-déoxyypyranoses.

a) Fluoration électrophile

La fluoration électrophile des glycals a été très étudiée avec le fluor élémentaire, les réactifs O-F (hypofluorite de trifluorométhyle, de trifluoroacétyle, etc.), le fluorure de xénon, etc. Depuis l'arrivée des réactifs N-F stables, non dangereux et d'un emploi facile (*cf.* chapitre 2), les réactifs précédents sont désormais réservés au marquage au ^{18}F (*vide infra*).

La réaction du D-galactal avec le SélectfluorTM (F-TEDA-BF₄) a été étudiée dans différents solvants. Le produit primaire de la réaction est le composé résultant d'une addition *syn* sur la double liaison, il réagit ensuite avec le nucléophile présent dans le milieu réactionnel, pour donner un produit fluoré en position 2 et substitué en position anomérique (figure 6.15). Si la réaction est effectuée en présence d'eau, le 2-fluoro-2-déoxysucre est obtenu avec de bon rendement. Ces réactions ont été étendues à des glycals dérivés d'autres pyranoses et de disaccharides [46]. La stéréochimie de la réaction est gouvernée par l'encombrement relatif des deux faces du cycle, elle dépend donc du choix des groupes protecteurs [46]. Les 2-fluoro-2-déoxyypyranoses activés obtenus par cette méthode sont d'utiles précurseurs pour la synthèse de glycopeptides (figure 6.15) [2].

b) Fluoration nucléophile

Le déplacement d'un hydroxyle ou d'un groupe sulfonate par un ion fluorure ou par le DAST ou le TASf (difluorométhylsilicate de tris(diméthylamino)sulfonium) sont les méthodes les plus usuelles d'accès aux fluoro-déoxyypyranoses. Ces réactions s'effectuent avec inversion de configuration.

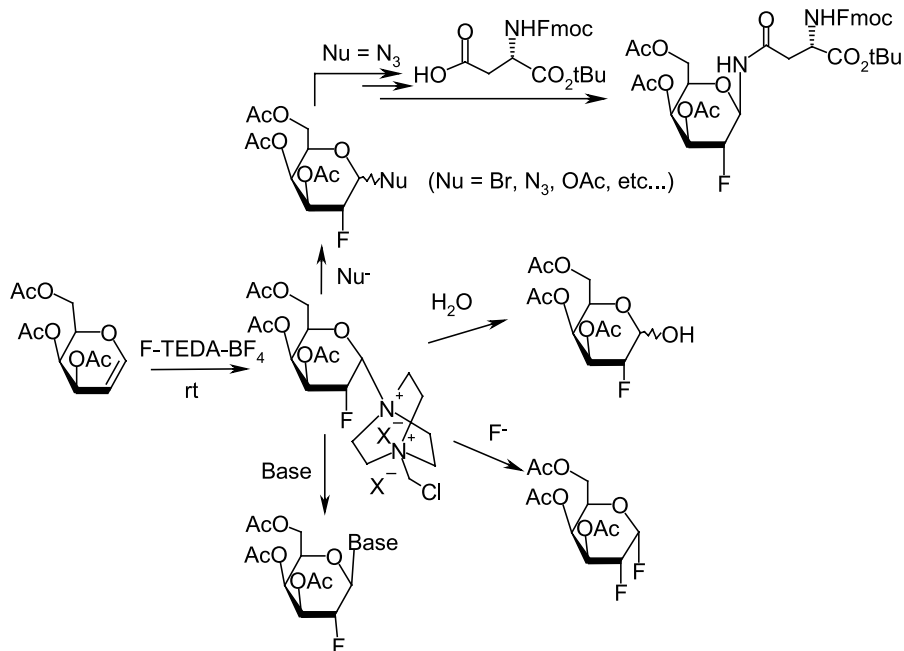
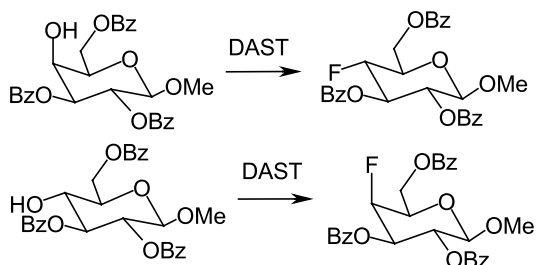


FIG. 6.15 – Fluoration électrophile avec le SelectfluorTM (F-TEDA-BF₄).

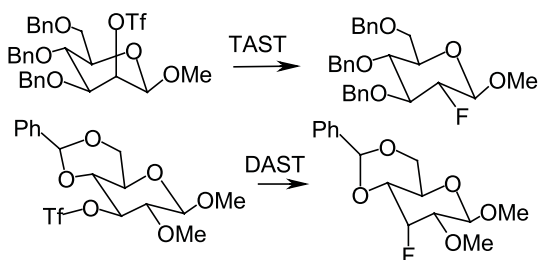
Ainsi les 2-fluoro-2-déoxy-, 3-fluoro-3-déoxy-, 4-fluoro-4-déoxy- et 5-fluoro-5-déoxy- pyranoses peuvent être préparés par traitement du triflate correspondant avec le TASF [48]. Les 4-déoxy-4-fluoro-D-galactose et D-glucose ont été préparés par réaction de l'hydroxyle libre avec le DAST [49]. Les dérivés du fructose permettent la synthèse de ceux du 2-fluoro-2,6-déoxypyranose [50]. Ces divers fluoro-déoxygalactoses et déoxyglucoses ont été utilisés pour des études concernant les interactions entre les nucléotides correspondants et les enzymes du métabolisme (UDP-galactopyranose épimérase, UDP-glucose déshydrogénase) [49]. L'ouverture d'époxide ou de sulfate cyclique permet également la préparation de fluoro-déoxypyranoses (figure 6.16). Dans toutes ces réactions de substitution, une participation de groupes voisins peut avoir lieu et perturber la réaction. Ainsi, le 4-fluoro-4-déoxy-D-sorbose a bien été préparé par ouverture d'un précurseur oxirane en présence de KHF_2 . Mais, en revanche, la réaction de l'oxirane de configuration opposée conduit à un mélange complexe du fait de son réarrangement [51].

D'une façon générale, il faut souligner que toutes ces approches présentent des limitations importantes en raison de réactions secondaires ou de réarrangements causés par la participation de groupes voisins. L'issue des réactions dépend étroitement des configurations relatives des substituants de la molécule (figures 6.16 et 6.17).

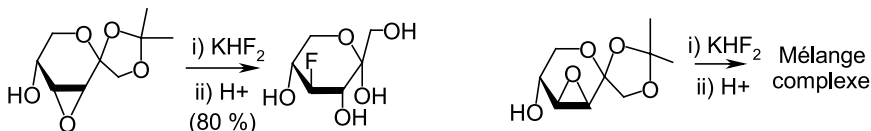
Fluoruration d'hydroxyle avec le DAST



Fluoruration par déplacement nucléophile d'un triflate



Fluoruration par ouverture d'époxyde



Fluoruration par ouverture de sulfate cyclique

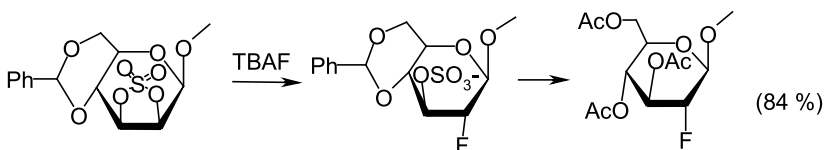


FIG. 6.16 – Préparation de déoxy-fluoro pyranoses par fluoration nucléophile.

c) Hexoses marqués au ^{18}F

Les sucres marqués au fluor 18 sont utilisés en imagerie médicale, pour le diagnostic, en cancérologie, en cardiologie et en neurologie, par tomographie d'émission de positron (PET). C'est essentiellement le 2-fluoro-2-déoxy-D-glucose [^{18}F] (FDG) qui est utilisé en routine. L'intérêt de ce traceur est de refléter le métabolisme du glucose, la principale source d'énergie du corps humain. Après injection, la distribution du [^{18}F]FDG dans le corps est rapide

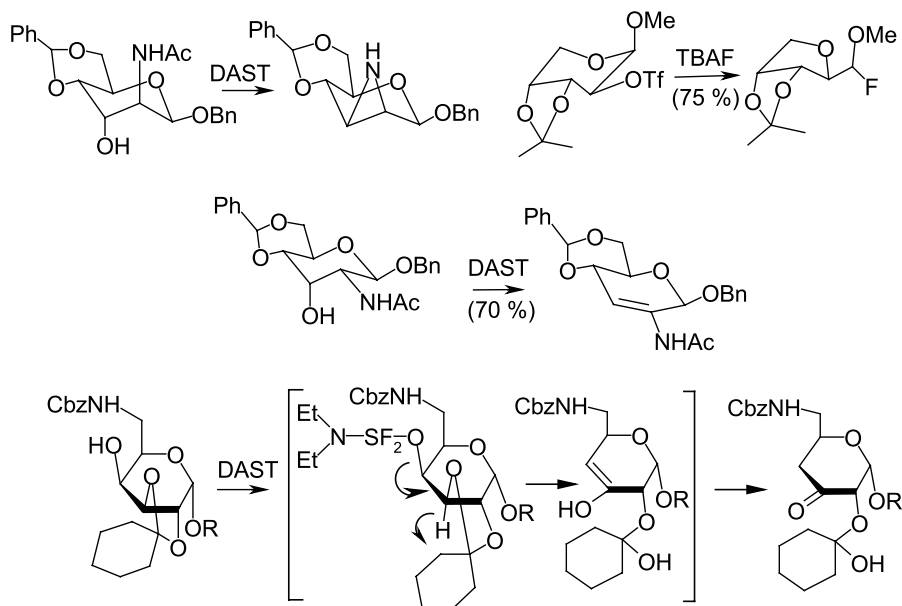


FIG. 6.17 – Exemples de réarrangement lors de réactions de fluoration nucléophile.

car son extraction par les cellules est efficace, comme celle du glucose. Le $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ est phosphorylé par l'hexokinase en $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -6-phosphate, lequel ne subit pas (ou peu) les étapes suivantes de métabolisation, en raison de la présence de l'atome de fluor en position 2.

La détection des tumeurs avec le $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ est basée sur l'augmentation du métabolisme du glucose dans les cellules tumorales. Son transport dans les cellules tumorales est accru par rapport à un tissu sain. L'accumulation du $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ est mesurée par la caméra PET et visualisée. En cardiologie, l'objectif est d'identifier les tissus viables du myocarde, susceptibles d'être revascularisés. En effet, l'énergie des myocytes sains est principalement fournie par le métabolisme des acides gras, alors que celle des cellules endommagées provient de la glycolyse. En neurologie, une des principales indications de l'imagerie PET utilisant $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ est l'identification du foyer épileptique, avant intervention chirurgicale. Un tel foyer présente, pendant la crise, une grande activité métabolique du glucose et une diminution de ce métabolisme en dehors de la crise. La visualisation du métabolisme du glucose dans le cerveau se révèle également un outil pour le diagnostic précoce de divers types de démence, la maladie d'Alzheimer par exemple. Le glucose est la source exclusive d'énergie du cerveau, la consommation est donc étroitement liée à l'activité neuronale [46].

Étant donnée la courte durée de $1/2$ vie du ^{18}F (110 min), la synthèse d'un composé marqué doit être très rapide. L'autre contrainte très importante

est le très petit nombre de réactifs de fluoration utilisables. Les premières synthèses du [^{18}F]FDG ont utilisé la fluoration électrophile avec le fluor moléculaire, produit par le bombardement de ^{20}Ne par le rayonnement cyclotron. Malgré des améliorations, notamment avec l'utilisation d'hypofluorite d'acétyle, la fluoration nucléophile s'est imposée avec l'usage de K^{18}F . Celui-ci est produit par le bombardement d'eau enrichie à l'oxygène 18 avec des protons. Actuellement, le [^{18}F]FDG est préparé par le traitement du triflate du D-mannopyranose protégé avec des ions fluorures (K^{18}F) activés par le Kryptofix[®] [2.2.2] (figure 6.18) [52].

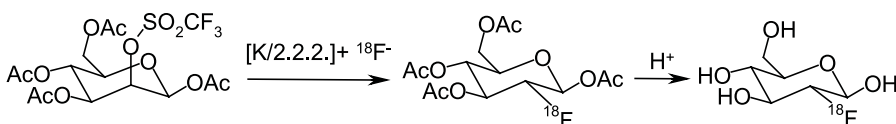


FIG. 6.18 – Préparation du [^{18}F]FDG [52].

Les autres sucres marqués au ^{18}F utilisés en imagerie PET ([^{18}F]FDGal, 2-[^{18}F]-2-déoxy-talose, 1-[^{18}F]-1-déoxy-D-fructose) sont préparés, comme le [^{18}F]FDG par fluoration nucléophile. Le 1-[^{18}F]-1-déoxy-D-fructose n'est pas un traceur car il ne s'accumule pas dans les organes et les tumeurs ; en revanche, le [^{18}F]FDGal est capable de s'accumuler dans les tumeurs. Bien qu'il ne soit pas un substrat physiologique pour les mammifères, il peut cependant être accepté par la galactokinase, puis métabolisé par la voie métabolique du galactose. Le 2-acétamido-2-déoxy-D-glucose est un composant d'un mucopolysaccharide, l'acide hyaluronique. Il a été montré, par imagerie PET en utilisant le composé marqué au ^{18}F , qu'il s'incorpore dans le tissu conjonctif à l'interface entre la tumeur et le tissu sain, et qu'il peut donc être utilisé comme marqueur tumoral. Citons encore l'acide 6-[^{18}F]-6-déoxy-L-ascorbique, il conserve les propriétés antioxydantes de l'acide ascorbique et qui est donc utile dans des études portant sur les fonctions biochimiques des antioxydants et sur les états physiopathologiques résultant de dommages oxydatifs [46].

6.2.2.2 *Gem*-Difluoro-déoxypyranoses

Contrairement aux furanoses correspondants, les *gem*-difluoro-déoxypyranoses ont été peu étudiés. Ces composés peuvent être préparés par fluoration au moyen du DAST des cétones correspondantes [53,54]. La glycosylation ultérieure par une base, par exemple la cytosine, conduit aux analogues pyranosiques des 2', 2'- et 3', 3'-difluoro-2', 3'-déoxy-nucléosides [55].

La condensation du réactif de Reformatsky du bromodifluoroacétate d'éthyle avec une imine conduit à une difluoroazétidinone, cette dernière est précurseur de 2,2-difluoro-2-déoxy-aminopyranoses [56a].

Des 4,4-difluoroglycosides ont été récemment préparés par métathèse (RCM) (figure 6.20) [56b].

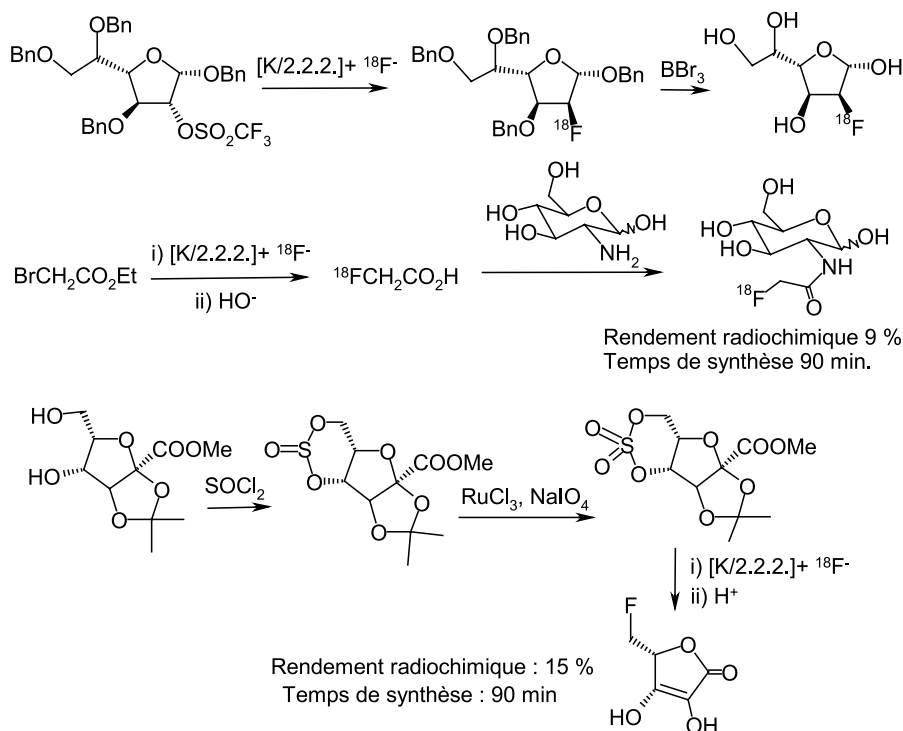


FIG. 6.19 – Préparation de sucres marqués au ^{18}F : 2-[^{18}F]-2-déoxylxalose, *N*-[^{18}F]-fluoroacétyl-D-glucosamine et acide 6-fluoro-6-déoxy-L-ascorbique.

6.2.2.3 Cyclitols et aminocarbasucres fluorés

Les fluorocyclitols sont des inhibiteurs de la phosphatidylinositol-3-kinase [57b]. Des monofluorocyclitols, le 5-fluoro-5-déoxy-*myo*-inositol [57a] et les monofluoro-déoxy-iminopyranoses, des analogues fluorés de la déoxynojirimycine, qui sont des inhibiteurs potentiels de glycosidases [58], ont été préparés par fluoration nucléophile avec le DAST.

Une synthèse d'un aminodifluorocarbasucres a été décrite à partir du D-ribose par cycloaddition dipolaire intramoléculaire (figure 6.21) [59].

6.3 Dérivés fluorométhylés de sucres

Le groupement difluorométhyle et trifluorométhyle peuvent remplacer un hydrogène ou un hydroxyle d'un sucre ; lorsqu'il s'agit de l'hydroxyle anomère, les composés sont appelés des fluorométhyl-*C*-glycosides. Les méthodes de synthèse de ces composés étant communes, nous les traiterons globalement. Nous commencerons par les composés difluorovinyls, qui sont

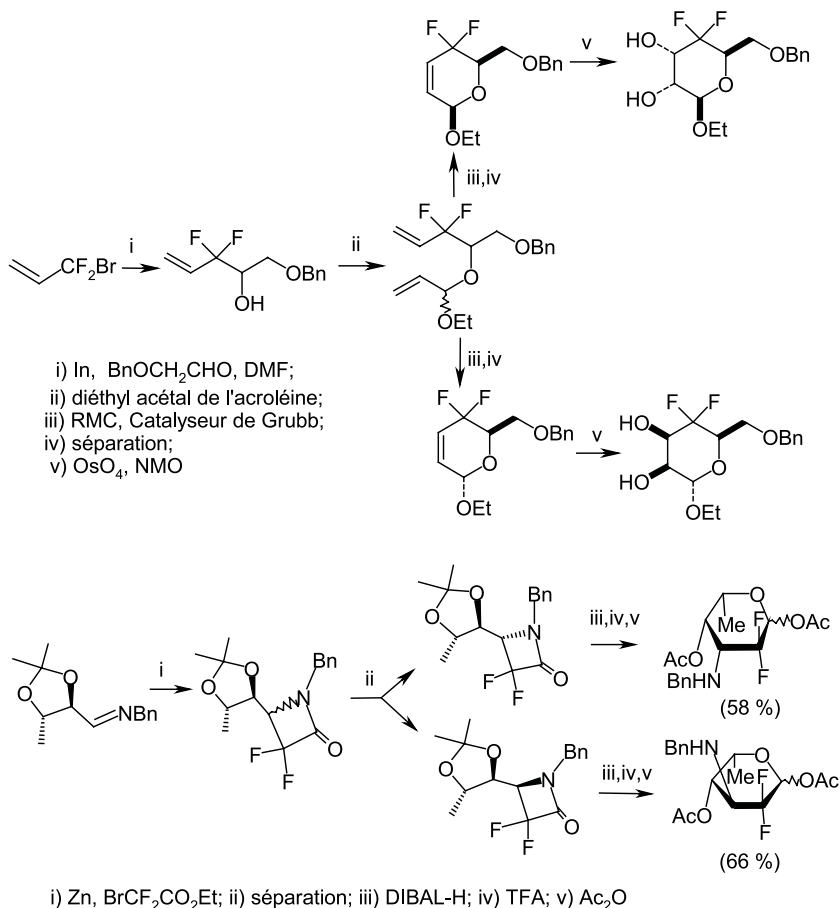


FIG. 6.20 – Préparation de 4,4-difluoroglycosides et de désoxy-2,2-difluoro-2-désoxyaminopyranose [56].

des intermédiaires dans la synthèse des composés difluorométhylés et des *C*-glycosides. Les homologues perfluoroalkylés supérieurs feront l'objet d'un autre paragraphe.

6.3.1 Composés difluorovinyliques

Ces composés proviennent de réactions de méthylation du dérivé carbonylé correspondant au moyen d'un ylure. Diverses conditions expérimentales sont décrites; c'est, le plus souvent, CF_2Br_2 et l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPT) qui sont utilisés [60]. La réaction a lieu aussi bien avec les aldéhydes [61] qu'avec les cétones [61c, 62, 63], aussi bien en série furanose qu'en série pyranose. La réaction est également possible avec des lactones, le

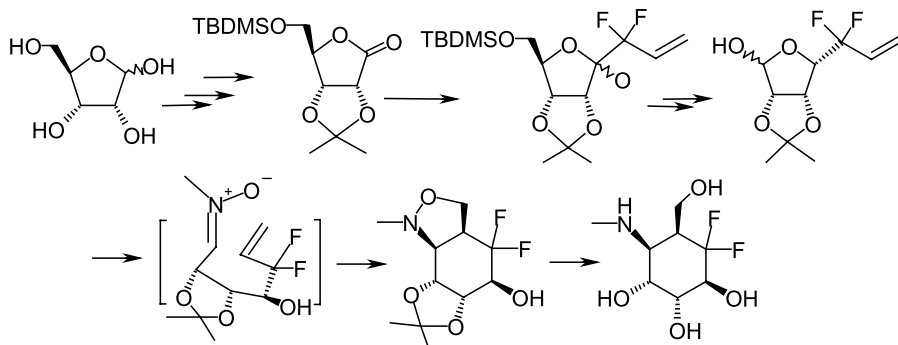


FIG. 6.21 – Synthèse de difluoro-aminocarbasucre par cycloaddition dipolaire [59].

groupe fluorométhyle est alors introduit en position anomère [64]. L'oléfinatation de Julia utilisant la difluorométhyl phényl sulfone s'est révélée également une méthode efficace dans ce dernier cas [65]. Des exemples de ces réactions sont représentés sur la figure 6.22.

Les 3'-fluoro- et 3',3'-difluorométhylène nucléosides ont été développés en tant qu'inhibiteurs de la ribonucléotide diphosphate réductase (*cf.* chapitre 7) [66].

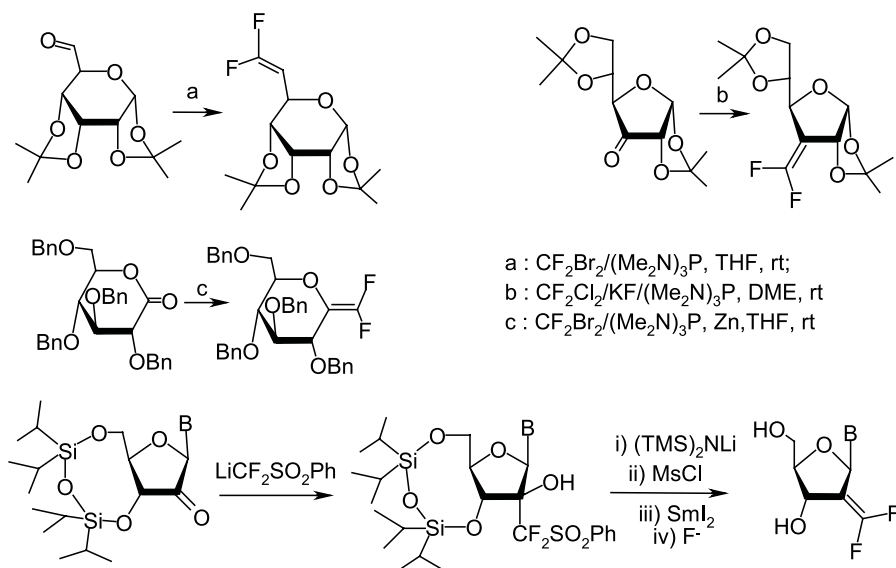


FIG. 6.22 – Synthèses de composés 1-, 2-, 3-, 5-difluorovinylsaccharidiques.

6.3.2 Difluorométhylène-*C*-glycosides

6.3.2.1 À partir des difluorovinyl glycosides

Les dérivés saccharidiques porteurs d'un groupe difluorométhylène en position pseudo-anomère sont des intermédiaires de synthèse importants pour la préparation de difluoro-*C*-glycosides, *C*-phosphonates et *C*-disaccharides [68c].

La double liaison énolique d'un groupe difluorovinyle en position anomère est capable d'additionner un radical, conduisant ainsi directement ou indirectement à un difluoro-*C*-glycoside. Si le radical alkylant est engendré à partir d'un 6-halogénopyranoside, la réaction peut conduire à un difluoro-*C*-disaccharide [67a]. Ces réactions sont d'autant plus efficaces que le radical est électrophile - par exemple avec un radical d' α -halogéno esters au lieu d'un radical alkyle. Cependant, de meilleurs résultats sont obtenus lorsque la polarité de la réaction est inversée. Dans cette voie indirecte, une première addition radicalaire d'un groupe thio- ou sélénophényle conduit à un composé qui pourra être le précurseur d'un radical difluorométhyle capable ensuite de s'additionner sur une double liaison activée. Ces approches radicalaires ont également permis la synthèse de glycopeptides [67b] et de difluorophosphonates (figure 6.23) [67c,d].

6.3.2.2 À partir de réactifs nucléophiles difluorés

Les réactifs nucléophiles sont généralement réactifs vis-à-vis de l'ion oxonium engendré en position anomérique d'un sucre ou de la fonction aldéhyde d'un aldose linéaire. Les difluoroénoxysilanes, le réactif de Reformatsky du bromodifluoroacétate, les anions de difluorophosphonate ont été utilisés pour la synthèse de difluoro-*C*-glycosides (*cf.* chapitre 2). Les réactions des difluoroénoxysilanes ont été étendues à la synthèse des difluoro-*C*-disaccharides (figure 6.24) [68].

Le réactif de Reformatsky du bromodifluoroacétate d'éthyle a été condensé sur des aldéhydes dérivés du D-glucose ou du D-galactose. Après séparation, chaque diastéréomère conduit stéréosélectivement par hydroxymercuration et réduction à un difluoro-*C*-glycoside possédant une fonction carboxylique, celle-ci permet un accès éventuel aux glycopeptides (figure 6.25) [69].

6.3.2.3 Difluorophosphonates saccharidiques

Les difluorométhylène phosphonates ont fait l'objet de très nombreux travaux pour leur capacité à mimer la liaison phosphate dans la conception d'inhibiteurs d'enzymes. Cet intérêt est manifeste en série furanose, puisque dans ce cas, ce sont des analogues non sécables de nucléotides 5'-phosphates (*cf.* chapitre 7). Les difluorométhylène phosphonates sont accessibles par voie radicalaire à partir des composés difluorométhyléniques en position pseudo-anomériques. Toutefois, les méthodes basées sur les dérivés métalliques des

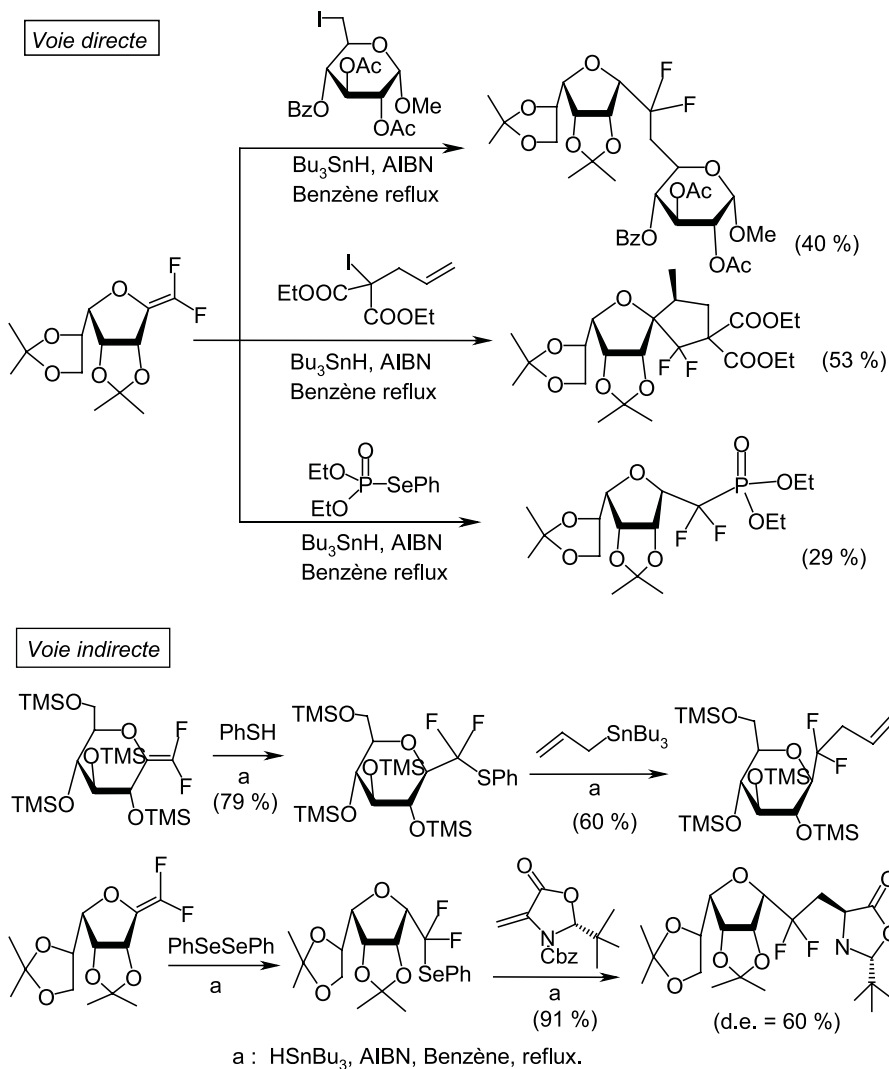


FIG. 6.23 – Applications synthétiques des difluorométhylènes furanosides *pseudo*-anomériques [67].

difluorophosphonates sont en général plus aisées et plus largement applicables. En effet la métallation du difluorométhylphosphonate de diéthyle conduit à un anion, qui peut déplacer un triflate primaire en position 5 [70, 71], ou s'additionner sur un aldéhyde en position 5. Dans ce dernier cas la désoxygénation de l'alcool formé est nécessaire pour obtenir le difluorométhylène phosphonate (figure 6.25) [71, 72a]. L'anion du difluorométhylphosphonate de diéthyle

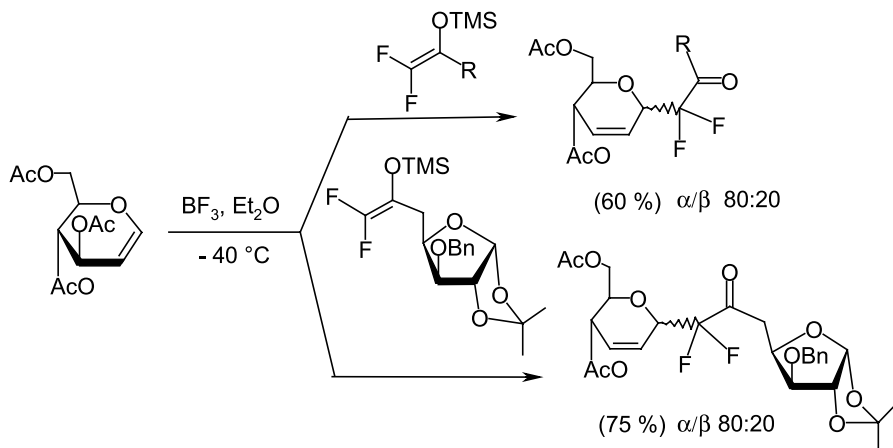


FIG. 6.24 – Synthèses de difluoro-*C*-glycosides et difluoro-*C*-disaccharides à partir de difluoroénoxy silanes [68].

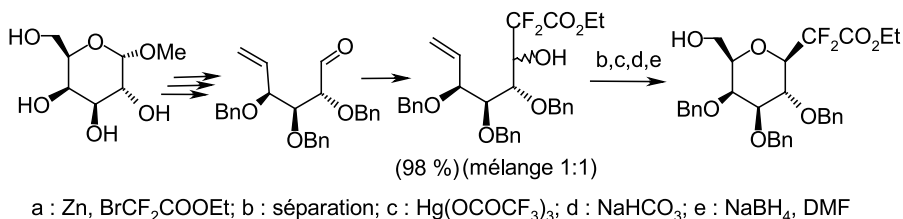


FIG. 6.25 – Synthèse de difluoro-*C*-glycosides par voie organométallique [69].

peut également déplacer la liaison C-O anomérique d'un 2-aminofuranoside, permettant d'accéder ultérieurement à des difluoro-*C*-phosphonates dérivés d'iminosucres (*cf.* chapitres 2 et 7) [72b].

6.3.3 *C*-Difluorométhyl glycosides

Trois approches conduisent aux *C*-difluorométhyl glycosides : l'hydrogénation de précurseurs difluorovinyles, les réactions de difluorométhylation et des synthèses à partir de synthons difluorométhylés :

– L'hydrogénation catalytique de composés difluorovinyles conduit aux *C*-difluorométhyl glycosides et aux sucres 2-, 3- ou 5-*C*-difluorométhylés (*vide supra*). En séries α -pyrano, l'hydrogénation de la double liaison exocyclique a lieu par la face β [73]. En série furanose, la réduction est contrôlée par la configuration de l'isopropylidène en 3,4. En position pseudo-anomérique, l'hydrogénation est souvent stéréosélective [74].

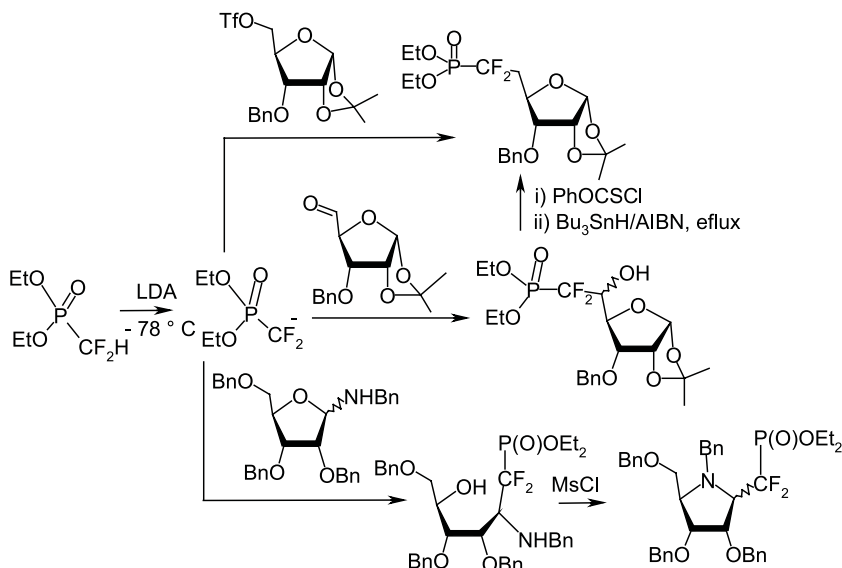


FIG. 6.26 – Préparation de difluorophosphonates saccharidiques.

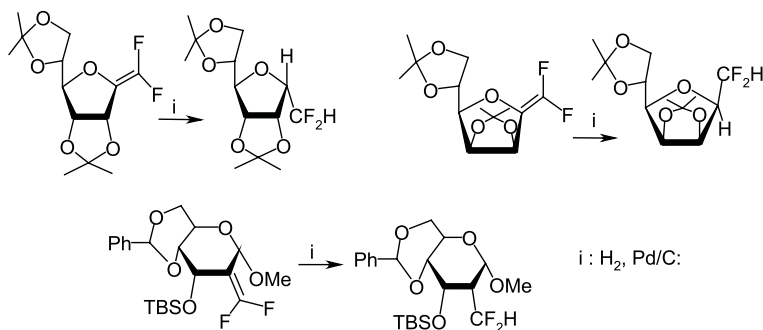


FIG. 6.27 – Préparation de saccharides difluorométhylés par réduction.

– La difluorométhylation radicalaire d'un glycal avec un fréon (CF_2Br_2), elle doit être suivie de la réduction radicalaire du brome. Elle est généralement régiosélective conduisant aux 2-difluorométhyl-*C*-glycosides (figure 6.28) [75, 76].

– Deux synthèses énantiosélectives ont été décrites à partir de synthons fluorés. La première, qui conduit à un dérivé du 4-difluorométhyl-1-déoxy-*D*-xylulose est basée sur le couplage original d'un difluorovinylstannane, préparé à partir du trifluoroéthanol, avec un halogénure vinylique, suivi d'une dihydroxylation asymétrique de Sharpless (AD-mix- α) (figure 6.29) [77].

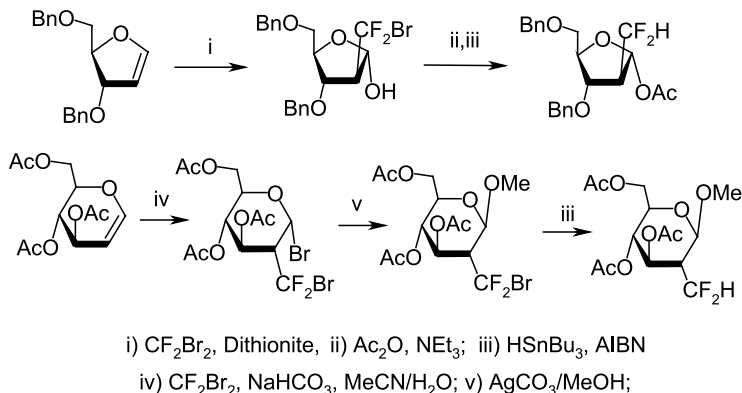


FIG. 6.28 – Préparation de sucres *C*-difluorométhylés par addition radicalaire de CF_2Br_2 .

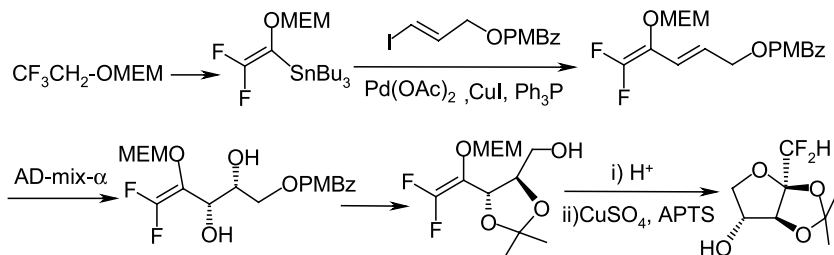


FIG. 6.29 – Synthèse d'un *C*-difluorométhyl xylulose à partir du trifluoroéthanol [77].

La seconde est une synthèse de *C*-difluorométhyl iminosucres dont l'étape clé est une réaction d'hétéro-Diels-Alder avec une imine chirale du difluoroacétaldéhyde (figure 6.30) [78].

6.3.4 Sucres trifluorométhylés

L'introduction du groupe trifluorométhyle a été réalisée sur toutes les positions, à l'exception toutefois des positions 5 en série furanose et 6 en série pyranose. Ces réactions s'effectuent soit par trifluorométhylation nucléophile avec le réactif de Ruppert (TMSCF_3), soit par des approches radicalaires, soit enfin par synthèse totale à partir de précurseurs alicycliques [68c].

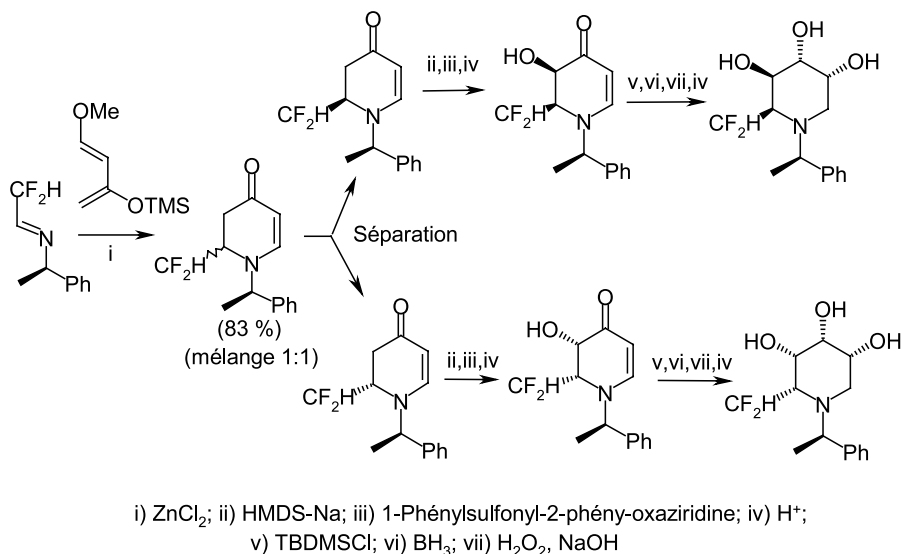


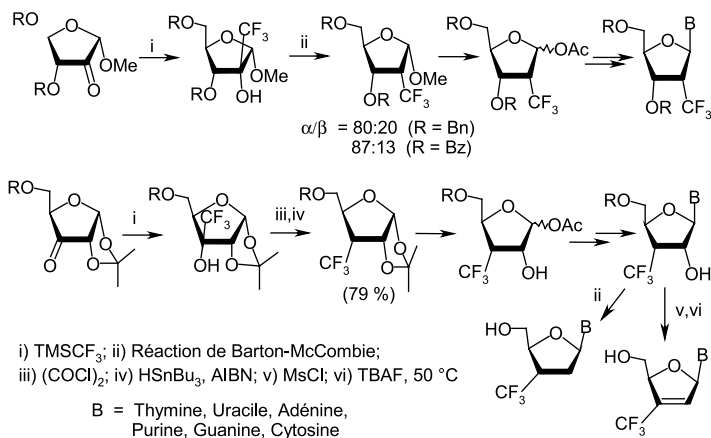
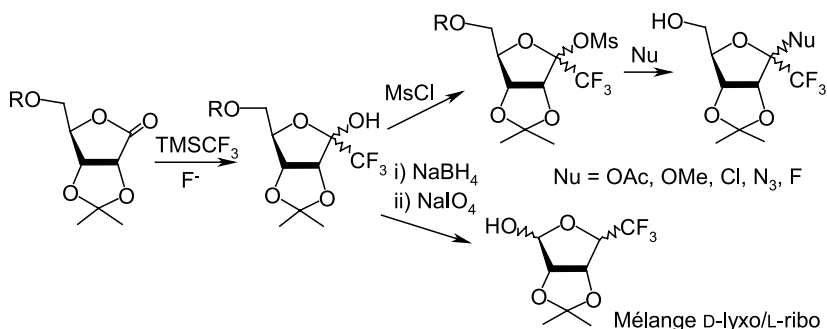
FIG. 6.30 — Préparation par cycloaddition de 1,6-didéoxy-6,6-difluoro-iminosucre [78].

6.3.4.1 Trifluorométhylation nucléophile

Le réactif de Ruppert s'additionne sur les groupes carbonyles de sucres aldéhydiques ou cétoniques (figures 6.31 et 6.32). L'absence de stéréosélectivité de l'addition conduit généralement à des mélanges de diastéromères. Ainsi, à partir du D-lyxose, on obtient ainsi un mélange de dérivés du L-fucose et du 6-déoxy-D-altrose [79]. A partir du threitol le problème de la stéréosélectivité a pu être résolu *via* une oxydation suivie d'une réduction stéréosélective de la cétone trifluorométhylée (figure 6.31) [80].

Lorsque la trifluorométhylation a lieu sur un carbonyle cétonique, comme en position 2 ou 3 des furanoses, elle doit être suivie d'une désoxygénation de l'hydroxyle par une réaction de Barton-McCombie, pour conduire aux 2- ou 3-*C*-trifluorométhyl-déoxyfuranoses. Ces composés ont été transformés ensuite en trifluorométhyl-déoxynucléosides. Des trifluorométhyl 2',3'-didéoxynucléosides et des nucléosides vinyliques Δ -2',3' ont été préparés également selon cette approche (figure 6.32) [81–85]. La présence du groupe CF_3 protège la liaison glycosyl-base de la protéolyse en milieu acide, en particulier dans le cas des composés Δ -2',3' [86].

La réaction de désoxygénation de Barton-McCombie n'est pas toujours stéréosélective; ainsi en série 2-*C*-trifluorométhyl-2-déoxyfuranose, le composé α se forme majoritairement en raison de l'encombrement stérique de cette face α ; cependant les rapports diastéromériques sont fortement dépendants des groupes protecteurs et de la fonction ester [81, 83]. En série

FIG. 6.32 – Préparation de 2- et 3-*C*-trifluorométhyl-déoxyriboses.FIG. 6.33 – Trifluorométhyl-*C*-furanosides.

Comme précédemment indiqué, l'addition radicalaire de CF_2Br_2 sur des glycals, initiée par le dithionite, conduit à des composés difluorobromométhylés. Ces derniers peuvent être facilement déshydrohalogénés en présence de TBAF. Ces composés difluorovinylés peuvent, en présence de ces ions fluorures, additionner un ion F^- . L'élimination de la fonction acétate qui s'en suit conduit aux composés éthyléniques trifluorométhylés, dont la double liaison peut être réduite (figure 6.35) [73,76,90]. Le même type de réaction a lieu en présence de DAST à partir des composés *gem*-difluorométhylènes obtenus par addition d'un ylure sur un ulose (figure 6.35).

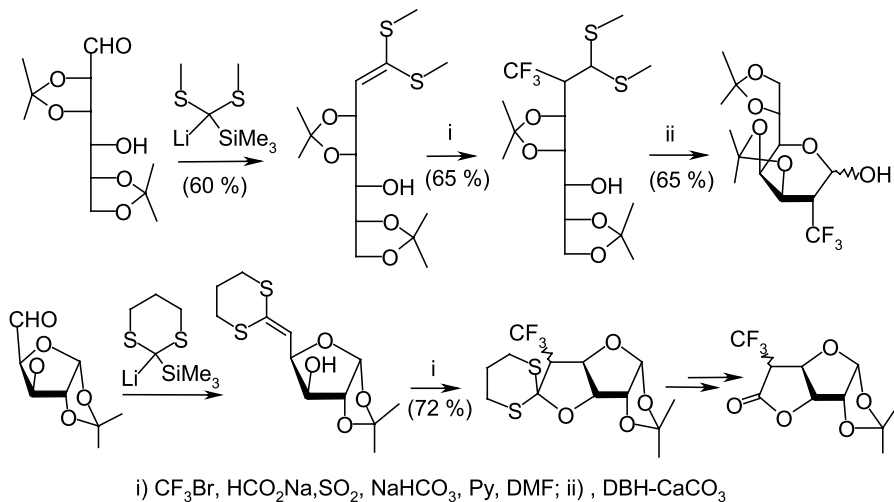


FIG. 6.34 – Trifluorométhylation radicalaire de dithioacétal de cétènes [88, 89].

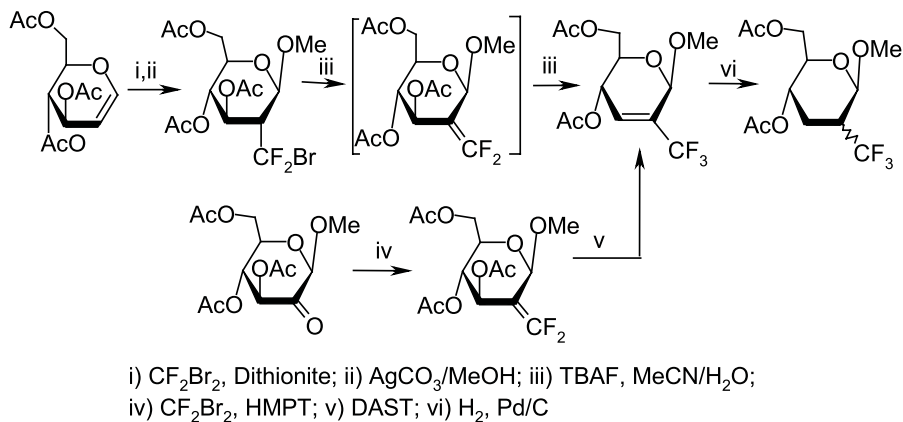


FIG. 6.35 – Réduction d'un C-difluorovinyl pyranose [90].

6.3.4.3 Synthèse à partir de précurseurs non osidiques

Des synthèses totales de sucres trifluorométhylés ont été décrites à partir de différents précurseurs non osidiques, fluorés ou non.

a) À partir du glycéraldéhyde

– La trifluorométhylation du *O*-cyclohexylidène glycéraldéhyde dans les conditions de Barbier (CF_3I , Zn/DMF) n'est pas stéréosélective. Cependant après la séparation des deux alcools diastéréomères obtenus, la 6,6,6-

trifluoro-L-daunosamine est obtenue avec une assez bonne stéréosélectivité (figure 6.36) [91].

– La synthèse de 2'-trifluorométhyl-2',3'-dideoxy-nucléosides a été réalisée par trifluorométhylation ($\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{COOCH}_3/\text{CuI}$) du bromoester éthylénique résultant d'une réaction de Wittig (*Z:E* 90:10) entre le glycéraldéhyde et l' α -bromophosphono acétate d'éthyle. L'hydrogénation catalytique de la double liaison est peu stéréosélective, les deux lactones obtenues, dans un rapport 1,67:1 sont séparées préalablement à la conversion en nucléosides (figure 6.36) [92].

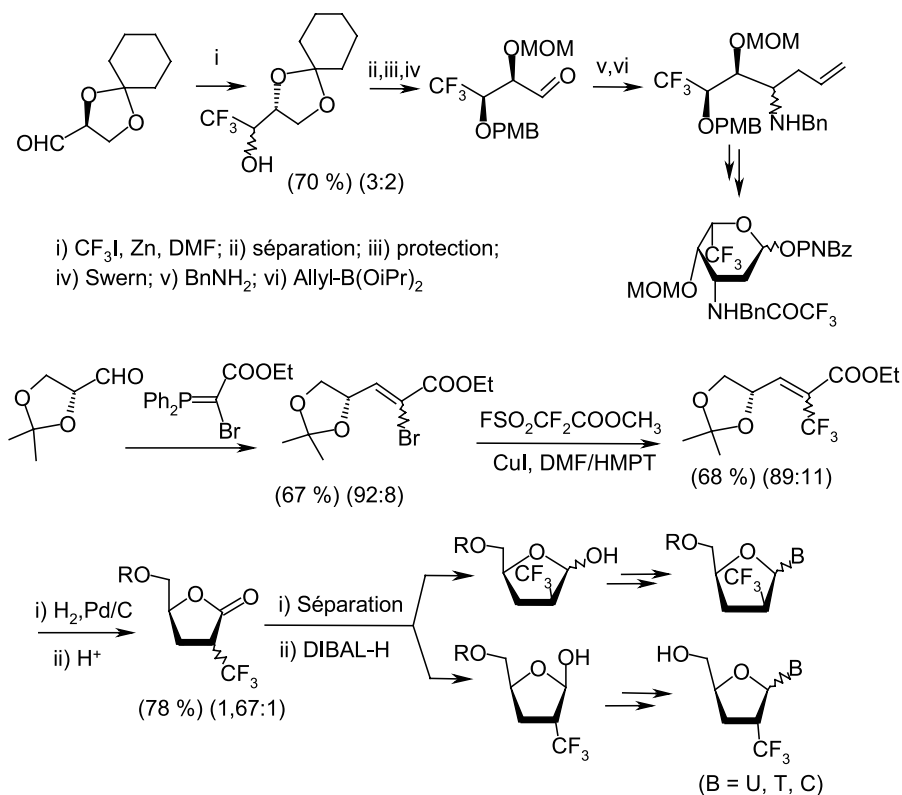


FIG. 6.36 – Synthèse de sucres trifluorométhylés à partir du glycéraldéhyde.

b) À partir du trifluoropyruvate de méthyle

Les 2-*C*-trifluorométhyl-D-ribose et -D-arabinose ont été préparés à partir du trifluoropyruvate de méthyle selon deux voies. La première est basée sur un couplage pinacolique croisé de McMurry, entre le *O*-isopropylidène glycéraldéhyde et le trifluoropyruvate de méthyle. La séparation des deux stéréomères

formés (5:2) permet ensuite d'obtenir respectivement le 2-*C*-trifluorométhyl-D-ribose et le 2-*C*-trifluorométhyl-D-arabinose [93]. La seconde voie est basée sur l'addition sur le trifluoropyruvate de l'organoaluminique résultant de l'addition du triméthyl aluminium sur un éther d'alcool allylique (figure 6.37) [94]. Alors que pour le ribose, la forme pyranose est la plus stable (79:21), la présence du groupe CF₃ favorise grandement la forme furanose en solution (92:8). Cette inversion de stabilité est également observée au niveau de l'hydroxyle anomérique : c'est la forme α -furanose qui prédomine dans le cas du composé trifluorométhylé.

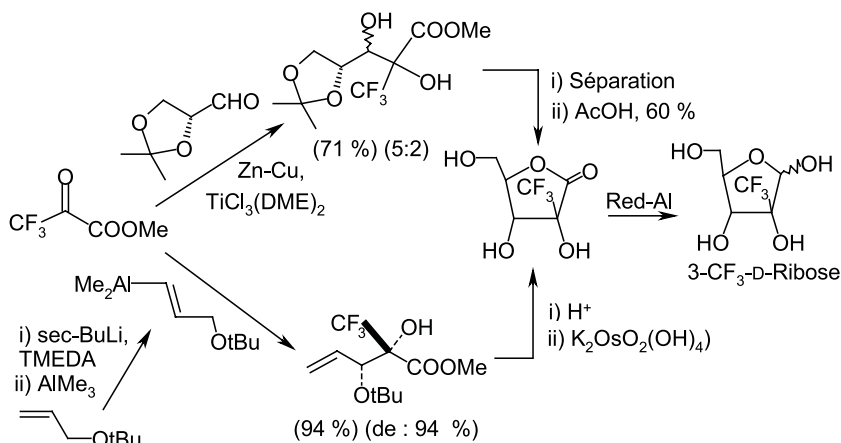


FIG. 6.37 – Préparation de 2-*C*-trifluorométhyl-D-ribose [94, 95].

c) À partir d'une trifluorométhylcétone α, β -insaturée β -alkoxylée

Une réaction de cycloaddition [4+2] entre une trifluorométhylcétone α, β -insaturée β -alkoxylée et un éther d'énol conduit stéréosélectivement à un adduit *endo* (d.e. > 95 %). En présence d'un auxiliaire chiral sur la cétone, le d.e. est de 60 %. La réduction avec le diborane et les déprotections conduisent au 2,6-didéoxy-6,6,6-trifluoro-D-arabinopyranose (figure 6.38) [95].

d) À partir du bromotrifluoropropène

La manière la plus efficace d'engendrer l'anion du trifluoropropyne est le traitement du 2-bromotrifluoropropène avec 2 équiv. de LDA. La condensation de cet anion avec des aldéhydes conduit à des alcools propagiques qui ont été dédoublés en énantiomères purs à l'aide de lipases. La semi-réduction de la triple liaison suivie d'une dihydroxylation asymétrique permet d'obtenir les différents stéréoisomères des 2,6-didéoxy-6,6,6-trifluoropyranoses. La synthèse du composé en série L-oliose est décrite sur la figure 6.39 [96].

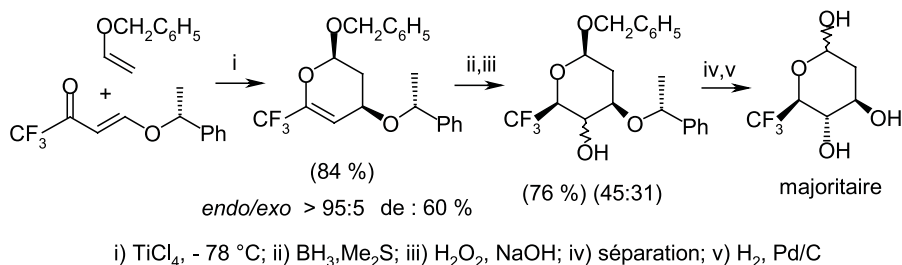


FIG. 6.38 – Préparation d'un trifluorométhyl déoxyribose par hétéro Diels-Alder [96].

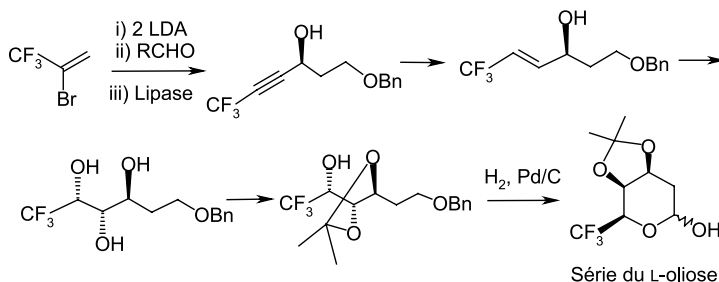


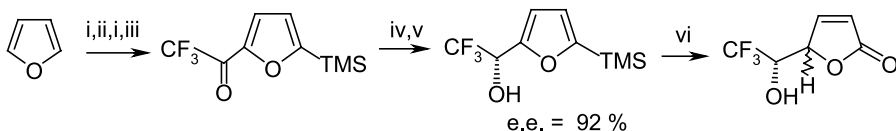
FIG. 6.39 – Préparation de 6,6,6-trifluoro-6-déoxyribose à partir du 2-bromotrifluoropropène [97].

e) À partir du furane

La préparation de buténolide trifluorométhylé non racémique a été décrite par trifluoroacétylation du 2-TMS-furane (figure 6.40). La mono-, la dihydroxylation ou encore la réduction de la double liaison, permettent la synthèse de divers dérivés 6,6,6-trifluorés de 2- ou 2,3-déoxyribooses (figure 6.40) [97]. L'adjonction de faibles quantités (2 %) d'un éther à longue chaîne du 6,6,6-trifluoro-2,3,6-tridéoxyribose à ces composés induit la polarisation spontanée d'une mésophase smectique achirale ferroélectrique [98].

6.4 Sucres perfluoroalkylés

La présence de longues chaînes perfluoroalkylées confère à un sucre des propriétés de tensioactif et d'émulsifiant, intéressantes dans le domaine biomédical. Ces applications ont induit la synthèse de sucres perfluoroalkylés. Comme dans le cas de la trifluorométhylation, les perfluoroalkylations nucléophiles et



i) BuLi; ii) TMSCl; iii) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$; iv) NaBH_4 ; v) Lipase; vi) MMPP/AcOH

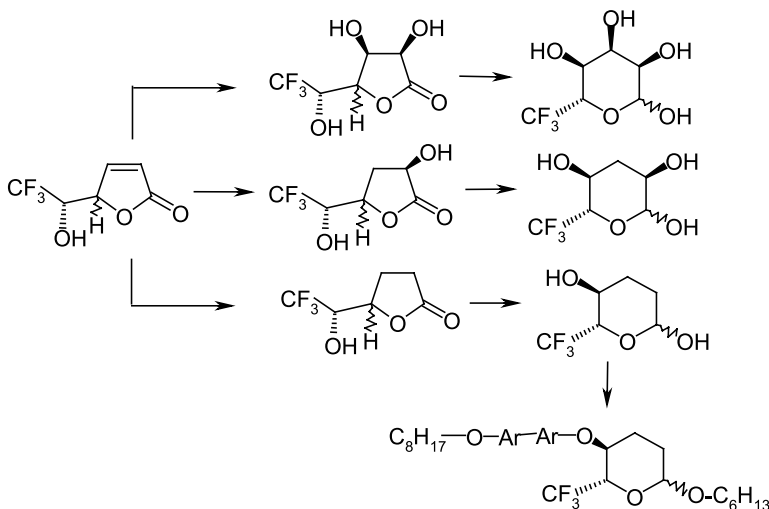


FIG. 6.40 – Synthèse de 6,6,6-trifluoro-6-déoxypyranoses à partir du furane [98,99].

radicalaires sont le plus souvent utilisées; cependant il existe des spécificités propres à la préparation de ces composés [68c].

6.4.1 Préparation de sucres *C*-perfluoroalkylés

6.4.1.1 Perfluoroalkylation nucléophile

La perfluoroalkylation avec les organozinciques est relativement difficile et ne s'effectue – sous activation ultrasonique – qu'avec des médiocres rendements [99]. En revanche, contrairement au Grignard de trifluorométhyle, les magnésiens d'ordre supérieur sont stables et sont d'excellents réactifs de perfluoroalkylation [100,101]. Par ailleurs, bien que nettement moins réactifs que TMSCF_3 , les perfluoroalkylsilanes supérieurs s'additionnent également sur les fonctions carbonylées osidiques, toutefois des rendements plus faibles qu'avec TMSCF_3 . Les stéréosélectivités de ces réactions, en particulier celles mettant en jeu des organomagnésiens, sont généralement supérieures à celles observées avec les organo-métalliques non fluorés [100].

6.4.1.2 Perfluoroalkylation radicalaire

Les perfluoroalkylations radicalaires sont efficaces aussi bien avec les halogénofluorométhane (CF_2Br_2 , CF_2BrCl , etc.) [102], qu'avec les homologues supérieurs [103]. Les iodures de perfluoroalkyle s'additionnent sur les glycols avec d'excellents rendements [104]. Toutefois les rendements sont médiocres dans le cas des doubles liaisons exocycliques. L'addition sur les dithioacétals de cétènes conduit à de meilleurs rendements [105].

Signalons une synthèse originale d'un 6-*C*-perfluoroalkyl-*D*-fructose, dont la première étape est la perfluoroalkylation de l'acétal de l'acroléine. L'étape-clé de la synthèse est une condensation aldolique, catalysée par une aldolase de muscle de lapin (RAMA), entre le *D*-3-fluoroalkylglycéraldéhyde et le dihydroxyacétone phosphate (DHAP) (figure 6.41) [106].

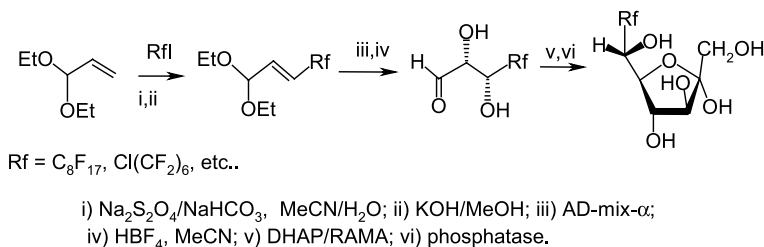


FIG. 6.41 – Synthèse enzymatique d'un 6-*C*-perfluoroalkyl *D*-fructose [106].

6.4.2 Glycosydes *O*- et *S*-fluoroalkylés

Les synthèses et les applications de ces composés sont très différentes selon la position de la chaîne Rf. On distingue trois cas :

- les composés portant les substituants $\text{O}-\text{CF}_3$ ou $\text{O}-\text{Rf}$ et $\text{S}-\text{CF}_3$ ou $\text{S}-\text{Rf}$. Ce sont des dérivés relativement stables, intéressants pour leurs propriétés amphiphiles et, dans certains cas, sont des inhibiteurs de glycosidases ;
- les éthers d'alcools fluorés, tels que $\text{O}-\text{CH}_2\text{--}_n\text{--Rf}_n$ ou les cétals de fluoroalkyl cétones, dont les synthèses n'ont été décrites que récemment ;
- les éthers et cétals dans lesquels la chaîne Rf est séparée de l'oxygène par deux ou trois carbones. Malgré l'écran dû à plusieurs méthylènes, les atomes de fluor exercent encore un effet notable. Comme dans le cas précédent, les méthodes de synthèse de ces composés sont généralement non conventionnelles.

6.4.2.1 Composés O-CF₃ et S-CF₃ et homologues supérieurs

Le trifluorométhanolate de tris(diméthylamino)sulfonium ((Me₂N)₃S⁺, CF₃O⁻) est un réactif capable de déplacer avec inversion de configuration les triflates primaires ou secondaires [107]. Dans le cas d'un groupe partant en position anomérique, il se forme un *O*-trifluorométhyl glycoside, accompagné, cependant, de proportions notables du fluorure de glycosyle (figure 6.42) [108]. La fluoroalkylation nucléophile en position anomérique a été réalisée avec le trifluorochloroéthylène [109] ou avec des perfluorovinyl éthers [110]. Le composé obtenu avec le trifluorochloroéthylène est un inhibiteur irréversible d' α -glycosidases (figure 6.42) [109]. Le bromure de trifluorométhylzinc permet de réaliser la difluorométhylation d'hydroxyle sur diverses positions, probablement *via* un mécanisme carbénique [111].

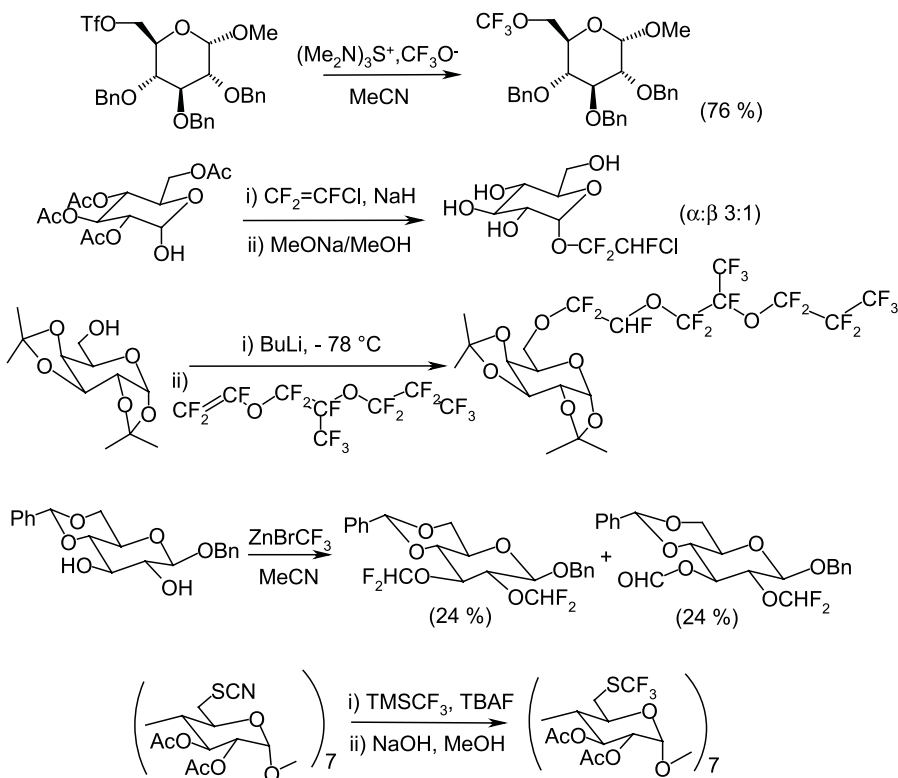


FIG. 6.42 – *O*- et *S*-perfluoroalkylation de sucres.

Les composés du type S-CF₃ sont préparés par réaction de TMSCF₃ avec un thiocyanate saccharidique aussi bien en position anomérique que sur les autres positions [112]. La réaction a été étendue à des dérivés de β -cyclodextrines. Bien que leurs chaînes lipophiles soient réduites à un seul

carbone, un groupe CF_3 , ces composés sont capables de former des monocouches stables [113]. La perfluoroalkylation radicalaire de thioglycosides initiée par le dithionite permet une synthèse aisée des homologues supérieurs [114].

6.4.2.2 *O*-Fluoroalkyl glycosides ($\text{Rf}_n\text{-(CH}_2)_2\text{-}_n\text{-O-sucre}$) et acétals perfluoro alkylidéniques dérivés de sucres

La très faible nucléophilie des alcools fluorés rend la substitution d'un hydroxyle (anomérique ou non) difficile [115], c'est pourquoi ce type d'éthers n'est pas commun. Tout au plus, ont-ils été isolés en faibles proportions dans des réactions de solvolysse ou d'insertion de carbène effectuées dans des alcools fluorés [116, 117]. La préparation de ces éthers a été résolue en mettant en œuvre une réaction de Mitsunobu. Dans les conditions de la réaction, connue pour être très sensible au pKa de l'accepteur de glycosyle, l'acidité des alcools fluorés permet une déprotonation bien plus facile que dans le cas d'un alcool non fluoré [118]. Des *O*-fluoroalkyl et *O*-fluoroaryl glycosides primaires, secondaires ou même tertiaires peuvent ainsi être préparés avec de bons rendements [119].

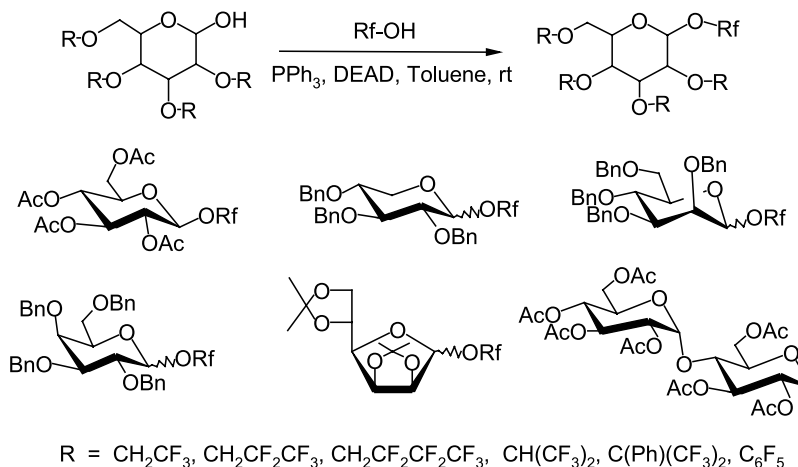


FIG. 6.43 – Préparation de *O*-fluoroalkyl et *O*-fluoroaryl glycosides [119].

Les acétals perfluoroalkylidéniques dérivés de sucres ne sont pas accessibles par les méthodes conventionnelles. L'ion fluoroalkyl alcoxycarbénium, intermédiaire de la réaction de formation de l'acétal à partir de l'hémicétal, est en effet très déstabilisé. Il est toutefois possible de préparer ces acétals à partir d'un perfluoroaldéhyde, en inversant le sens de la réaction : l'oxyanion de l'hémiacétal fluoré, jouant le rôle de nucléophile interne, substitue l'hydroxyle du pyranose activé par le DCCI (figure 6.44) [120].

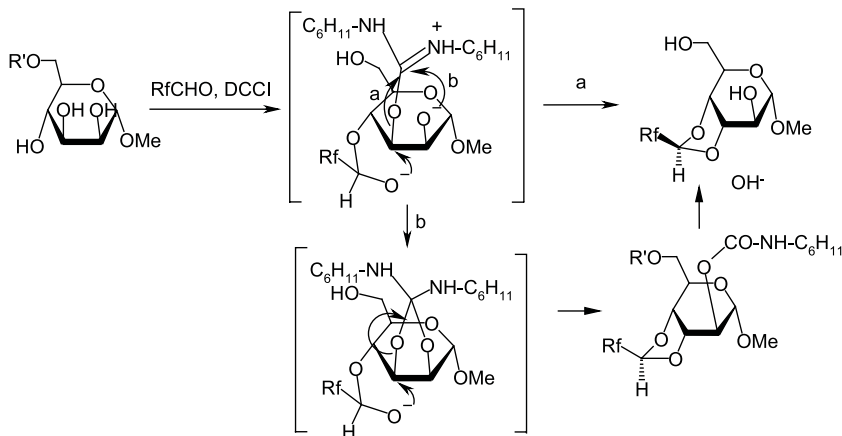


FIG. 6.44 – Préparation d'acétals fluoroalkylés [120].

6.4.2.3 *O*-Fluoroalkyl glycosides (R_f-CH₂)_n-CH₂-*O*-

Les *O*-fluoroalkyl glycosides possédant deux ou même trois méthylènes -CH₂- séparant le groupe R_f de l'oxygène ne sont pas accessibles par glycosylation directe. Les composés les plus communs, qui possèdent trois méthylènes, sont usuellement préparés par addition radicalaire, initiée par le dithionite de sodium, d'un iodure de perfluoroalkyle sur un *O*-allyl glycoside. La réaction est aussi efficace en position anomérique que sur d'autres positions [121].

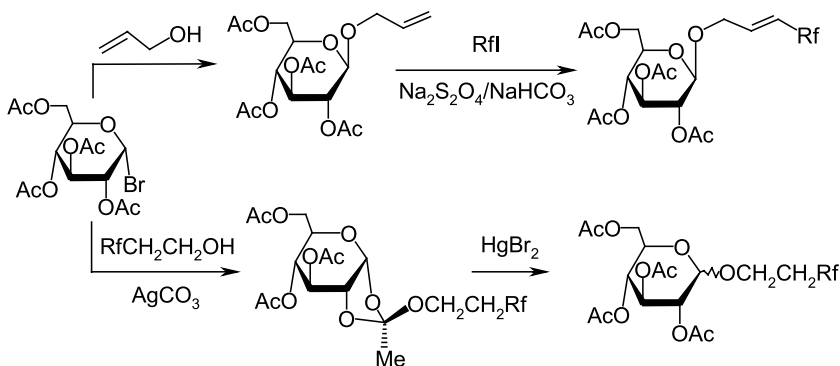
Une seconde méthode repose sur le cours anormal de la réaction de Koenigs-Knorr dans le cas des alcools fluoroalkylés. En effet lorsque 2 ou 3 méthylènes séparent le groupe R_f de l'hydroxyle, la réaction ne conduit pas à la substitution du brome anomérique, mais à la formation d'un orthoester, susceptible de se réarranger en *O*-fluoroalkyl glycoside en présence de bromure mercurique (figure 6.45).

Contrairement aux alcools fluoroalkylés, les thiols fluoroalkylés donnent la réaction de thioglycosylation. En présence d'un acide de Lewis, ils conduisent aux fluoroalkyl thioglycosides [122].

6.4.3 Applications des sucres fluoroalkylés amphiphiles

6.4.3.1 Tensioactifs

De très nombreux sucres portant, directement ou non, une ou plusieurs chaînes perfluoroalkylées ont été préparés. Ils sont utilisés comme tensioactifs pour stabiliser des émulsions de perfluorocarbones biocompatibles utilisées dans le domaine biomédical et pharmaceutique [123]. Les émulsions de perfluorocarbones ont des applications comme fluides injectables transporteurs d'oxygène, comme agents de contraste en imagerie médicale et également comme

FIG. 6.45 – Préparation de *O*-fluoroalkyl glycosides.

systèmes de vectorisation de principes actifs [124]. Certaines de ces émulsions sont à l'heure actuelle en développement ou sur le marché (Fluosol[®], Oxygent[™], Imagent[®]) (*cf.* chapitre 8).

Le rôle du tensioactif dans la formulation d'une émulsion d'huile-dans-l'eau est de faciliter la dispersion de l'huile ce qui stabilise l'émulsion. Le surfactant forme un film qui adhère à chaque goutte et organise le système : interactions entre têtes polaires et eau extérieure et insertion des queues hydrophobes dans l'huile. Les surfactants hydrocarbonés classiques n'ayant que peu d'affinité pour la phase fluorée, les phases fluorées et hydrocarbonées n'ont pas tendance à se mélanger. L'abaissement de la tension superficielle γ_i , requis pour l'accroissement de l'aire interfaciale nécessaire à l'émulsification, nécessite un tensioactif qui soit plus fluorophile que lipophile. Le tensioactif, de ce fait, doit porter des chaînes fluoro- ou perfluoroalkylées [125]. Si la tête polaire du surfactant fluoré est polyhydroxylée, on a une meilleure synergie avec les autres constituants de l'émulsion, puisque de nombreuses liaisons hydrogène peuvent s'établir, ce qui contribue à la stabilité de l'émulsion [123b].

Sur ces bases, de nombreux surfactants ont été conçus à partir de systèmes saccharidiques fluoroalkylés (figure 6.46). Le choix des structures des quatre éléments constituant le surfactant est important pour optimiser la liaison entre les phases et donc la stabilité de l'émulsion. La longueur de la queue

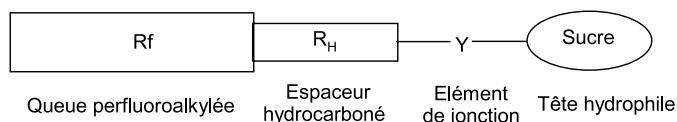


FIG. 6.46 – Conception d'un surfactant fluoré dérivé de sucre.

perfluoroalkylée (C_4F_9 , C_5F_{11} , C_6F_{13} , C_8F_{17}), celle de l'espaceur hydrocarboné ainsi que sa structure (éthylénique ou non), la nature de l'élément de jonction (un oxygène, un carbone, un azote ou un soufre) et de la liaison (ester, éther, amide, phosphate, etc.) sont des facteurs qui permettent l'ajustement du caractère fluorophile. De plus, l'élément de jonction peut permettre l'introduction d'une charge ou éventuellement être un site de métabolisation. Enfin, le choix du saccharide (glucose, galactose, maltose, mannitol, glucitol, xylitol, etc.) permettra d'ajuster la force hydrophile et la forme de la molécule.

La présence d'une chaîne fluoroalkylée rend la molécule plus hydrophobe et accentue son caractère amphiphile en réduisant la tension superficielle et la concentration micellaire critique (CMC) (figure 6.47).

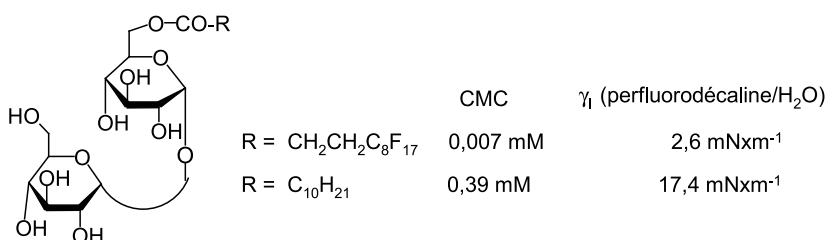


FIG. 6.47 – Effet d'une chaîne fluoroalkylée sur le caractère amphiphile.

La présence de chaînes fluoroalkylées n'apporte pas de toxicité particulière et l'activité hémostatique est, au contraire, souvent diminuée. Cependant, il existe encore relativement peu de données sur la pharmacologie des surfactants fluorés [123b].

6.4.3.2 Cristaux liquides

L'augmentation importante du caractère hydrophobe, liée à la présence de queues fluoroalkylées, favorise l'auto-assemblage des composés fluorés amphiphiles lorsqu'ils sont dispersés dans l'eau ou d'autres solvants ; ils permettent la formation de structures organisées telles des films, des membranes, des vésicules, des tubules, etc. [123b]

Grâce à une faculté d'auto-organisation, certains sucres amphiphiles possèdent des propriétés de cristaux liquides [126], cette tendance est marquée dans le cas des sucres fluoroalkylés. La dissymétrie de la molécule, les interactions de Van der Waals entre les chaînes hydrophobes, les réseaux de liaisons hydrogène entre les têtes polaires entraînent la constitution de phases et en conditionnent la stabilité. Cette auto-organisation supramoléculaire ne forme pas un état rigide, mais un système plus ou moins fluide susceptible d'évoluer vers d'autres formes d'organisation. Dans le cas des cristaux liquides à base de sucres amphiphiles, on observe des structures smectiques et colonnaires.

Le remplacement d'un hydroxyle d'un sucre par un atome de fluor conduit toujours à une déstabilisation de la mésophase, puisque le réseau de liaisons hydrogène est affaibli. La figure 6.48 présente l'effet de l'introduction d'un atome de fluor sur les propriétés thermiques de composés mésogènes. En revanche, lorsque des atomes de fluor sont introduits sur la partie hydrophobe, le contraste entre la partie hydrophile et la partie hydrophobe est accentué, ce qui stabilise la mésophase. Les chaînes perfluoroalkyles sont plus rigides que les chaînes alkyles, du fait de la plus grande différence d'énergie entre les conformations gauche et *trans*. Elles présenteront des conformations *trans* avec moins de liberté conformationnelle que des chaînes alkyles, et pourront adopter des conformations en hélice. En remplaçant une chaîne alkyle par une chaîne perfluoroalkyle on observera une stabilisation significative de la mésophase formée par le sucre amphiphile [127].

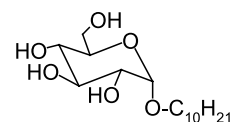
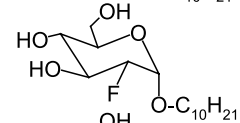
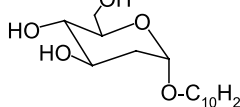
	Point de fusion	Cp
	76 °C	138 °C (Smectique A)
	88 °C	110 °C (Smectique A)
	112 °C	73 °C (Smectique A)

FIG. 6.48 – Propriétés thermiques d'amphiphiles fluoroalkylés mésogènes.

6.4.3.3 Autres applications des sucres fluoroalkylés

D'autres applications des sucres fluoroalkylés ont été rapportées dans le domaine biomédical :

- La reconnaissance spécifique et réversible d'amphiphile, avec comme tête polaire un sucre, par une lectine, la concanavaleine A (Con A). La Con A agit sur les vésicules préparés avec le tensioactif, provoquant l'agglutination, qui est réversible par addition de glucose. Le phénomène est significativement accru lorsque les chaînes lipophiles du tensioactif sont fluorocarbonées, du fait de la plus grande stabilité membranaire, due à l'augmentation des forces hydrophobes [128].

- Des sucres substitués par une chaîne fluoroalkylée fonctionnelle ont été utilisés pour glycosyler des protéines, telles que l'albumine (BSA, HSA), et

des haptènes, dans ce cas les atomes de fluor peuvent alors servir ensuite de sonde en ^{19}F RMN pour déterminer d'une manière quantitative la liaison de l'haptène [129].

– Des sucres perfluoroalkylés ont été conçus pour vectoriser un principe actif, par exemple l'arabinocytosine ; l'élément de jonction est alors une fonction biodégradable [130, 131].

– Quelques sucres fluoroalkylés ont aussi été étudiés directement pour leur activité biologique propre. Des dérivés fluoroalkylés de la *N*-acétylmuramyl-*L*-alanyl-*D*-isoglutamine, la structure minimale du peptidoglycane de la paroi bactérienne, sont dotés d'une activité immunogénique (figure 6.49) [132]. Par ailleurs, des oligosaccharides sulfatés du type laminarane ainsi que des galactosylcéramides possédant des chaînes fluoroalkylées, présentent des activités inhibitrices de la pénétration cellulaire du VIH [123b].

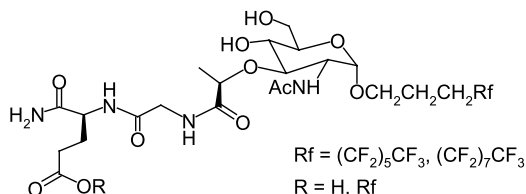


FIG. 6.49 – Dérivés fluoroalkylés de la *N*-acétylmuramyl-*L*-alanyl-*D*-isoglutamine.

Bibliographie

- [1] M. Shimizu, H. Togo, M. Yokoyama *Synthesis* **1998**, 799.
- [2] M. K. Dax, M. Albert, J. Ortner, B.J. Paul *Current Organic Chem.* **1999**, 3, 287.
- [3] a) M. Yokoyama, K. Toshima *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 5.
b) K. Toshima *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 15.
- [4] S.J. Williams, S.G. Withers *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 27.
- [5] T. Tsuchiya *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, 48, 91.
- [6] a) I.P. Street, C.R. Armstrong, S.G. Withers *Biochemistry* **1986**, 25, 6021.
b) J.D. McCarte, M.J. Adam, N.G. Hartman, S.G. Withers *Biochem. J.* **1994**, 301, 343.
c) R. Mosi, S. He, J. Uitdehaag, B.W. Dijkstra, S.G. Withers *Biochemistry* **1997**, 36, 9927.
d) J.D. McCarte, S.G. Withers *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 241.
e) Q. Wang, R.W. Graham, D. Trimbur, R.A.J. Warren, S.G. Withers *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11594.

- [7] K. Dax, M. Albert, J. Ortner, B.J. Paul *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 47.
- [8] G.O. Morton, J.E. Lancaster, G.E. Van Lear, W. Fulmor, W.E. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1535.
- [9] T.Y. Lin, H.C. Chang, R.J. Lagow *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8127.
- [10] K.W. Pankiewicz *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 87.
- [11] V.E. Marquez, C.K.H. Tseng, H. Mitsuya, S. Aoki, J.A. Kelley, H. Ford Jr, J.S. Roth, S. Broder, D.G. Johns, J.S. Driscoll *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 978.
- [12] Y. Morizawa, T. Nakayama, A. Yasuda, K. Uchida *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1989**, 62, 2119.
- [13] P. Herdewijn, A. Van Aerschot, L. Kerremans *Nucleosides & Nucleotides* **1989**, 8, 65.
- [14] K.S. Gudmundsson, G.A. Freeman, J.C. Drach, L.B. Townsend *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2473.
- [15] K.W. Pankiewicz, J. Krzeminski, K. Watanabe *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7315.
- [16] H.G. Howell, P.R. Brodfuehrer, S.P. Brundidge, D.A. Benigni, C. Sapino Jr *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 85.
- [17] K. Miyai, R.K. Robins, R.T. Tolman *J. Med. Chem.* **1972**, 15, 1092.
- [18] I.A. Mikhailopulo, N.E. Poopeiko, T.I. Pricota, G.G. Sivets, E.I. Kvasyuk, J. Balzarini, E. De Clerck *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2195.
- [19] a) Y.H. Jin, M. Bae, Y.J. Byun, J.H. Kim, M.W. Chun *Arch. Pharm. Res.* **1995**, 18, 364.
b) R.G. Schultz, S.M. Gryaznov *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1985.
- [20] a) H.G. Howell, P.R. Brodfuehrer, S.P. Brundidge, D.A. Benigni, C. Sapino Jr *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 85.
b) K. Dziewiszek, R.F. Schinazi, T.C. Chou, T.L. Su, J.M. Dzik, W. Rode, K.A. Watanabe *Nucleosides & Nucleotides* **1994**, 13, 77.
- [21] P. Herdewijn, J. Balzarini, E. de Clerck, R. Pauwels, M. Saba, S. Broder, H. Vanderhaeghe *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1270.
- [22] S. Niihata, T. Ebata, H. Kawakami, H. Matsushita *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1995**, 68, 1509.
- [23] R. Albert, R.W. Link, A.E. Stütz *Carbohydr. Res.* **1983**, 118, c5-c6.
- [24] A.A. Nikitenko, B.M. Arshava, I.E. Mikerin, Y.E. Raifeld, V.J. Lee, S.A. Lang Jr *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7087.
- [25] a) M.A. Siddiqui, V.A. Marquez, J.S. Driscoll, J.J. Barchi Jr *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3263.
b) J.C. Caille, H. Miel, P. Armstrong, M.A. McKerverey *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 863.
- [26] P. Péchy, F. Gaspirini, P. Vogel *Synlett* **1992**, 676.
- [27] J.T. Huang, L.C. Chen, L. Wang, M.H. Kim, J.A. Warshaw, D. Armstrong, Q.Y. Zhu, T.C. Chou, K.A. Watanabe, J. Matulic-Adamic, T.L. Su, J.J. Fox, B. Polsky, P.A. Baron, J.W.M. Gold, W.D. Hardy, E. Zuckerman *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1640.

- [28] G. Gosselin, F. Puech, C. Genu-Dellac, J.L. Imbach *Carbohydr. Res.* **1993**, 249, 1.
- [29] L.S. Jeong, B.B. Lim, V.E. Marquez *Carbohydr. Res.* **1994**, 262, 103.
- [30] L.W. Hertel, J.S. Kroin, C.S. Grossman, G.B. Grindey, A.F. Dorr, A.M.V. Storniollo, W. Plunkett, V. Ganghi, P. Huang, in « *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry* », I. Ojima, J.T. Welch, J. McCarthy Eds., ACS Symp. Ser. 639, Washington D.C., 1996, pp. 265-278.
- [31] Y. Matsumura, H. Fujii, T. Nakayama, Y. Morizawa, A. Yasuda *J. Fluorine Chem.* **1992**, 57, 203.
- [32] R. Fernandez, M.I. Matheu, R. Echarri, S. Castillon *Tetrahedron* **1998**, 54, 3623.
- [33] D.E. Bergstrom, A.W. Mott, E. De Clercq, J. Balzarini, D.J. Swartling *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3369.
- [34] G. Gumina, R.F. Schnazi, C.K. Chu *Org. Lett.* **2001**, 3, 4177.
- [35] L.P. Kotra, M.G. Newton, C.K. Chu *Carbohydr. Res.* **1998**, 306, 69.
- [36] K. Lee, Y. Choi, E. Gullen, S. Schueter-Wirtz, R.F. Schinazi, Y.C. Cheng, C.K. Chu *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1320.
- [37] K. Lee, Y. Choi, G. Gumina, W. Zhou, R.F. Schinazi, C.K. Chu *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1313.
- [38] a) M.J. Robins, V. Neschadimenko, B.O. Ro, C.S. Yuan, R.T. Borchardt, S.F. Wnuk *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1205.
b) G.S. Lal *Synthetic Commun.* **1995**, 25, 725.
- [39] J.A. Secrist III, N.K. Tiwari, J.M. Riordan, J.A. Montgomery *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2361.
- [40] Y. Yoshimura, K. Yamada, H. Satoh, M. Watanabe, S. Miura, S. Sakata, S. Sasaki, A. Matsuda *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3140.
- [41] M.H. Lim, H.R. Moon, M.W. Chun, L.S. Jeong *Org. Lett.* **2002**, 4, 529.
- [42] T. Nakayama, Y. Matsumura, Y. Morizawa, A. Yasuda, K. Uchida, H. Takase, Y. Murakami, S. Atarashi, T. Ikeuchi, Y. Osada *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 183.
- [43] L.S. Jeong, M.C. Niclaus, C. George, V.E. Marquez *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7569.
- [44] L.S. Jeong, H.R. Moon, Y.J. Choi, M.W. Chun, H.O. Kim *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4821.
- [45] B.M. O'Neill, J.E. Ratto, K.L. Good, D.C. Tahmassebi, S.A. Helquist, J.C. Morales, E.T. Kool *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5869.
- [46] B. Beuthien-Baumann, K. Hamacher, F. Oberdorfer, J. Steinbach *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 107.
- [47] J.E. Blanchard, S.G. Withers *Chem. & Biology* **2001**, 8, 627.
- [48] B. Doboszewski, G.W. Hay, W.A. Szarek *Can. J. Chem.* **1986**, 65, 412.
- [49] a) M.P. Chapeau, P.A. Frey *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6994.
b) Y. Takagi, G.J. Lim, J.N. Barlow, J.S. Blanchard *Carbohydr. Res.* **2000**, 328, 473.
- [50] T. Tsuchiya, S. Umezawa *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1992**, 657.

- [51] G.V. Rao, L. Que Jr, L.D. Hall, T.P. Fondy *Carbohydr. Res.* **1975**, 40, 311.
- [52] K. Hamacher, H.H. Coenen, G. Stöcklin *J. Nucl. Med.* **1986**, 27, 235.
- [53] R.A. Sharma, I. Kawai, Y.L. Fu, M. Bobek *Tetrahedron Lett.* **1977**, 39, 3433.
- [54] M.I. Barrena, M.I. Matheu, S. Castillon *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2184.
- [55] R. Fernandez, S. Castillon *Tetrahedron* **1999**, 55, 8497.
- [56] a) T. Taguchi, O. Kitagawa, Y. Suda, S. Ohkawa, A. Hashimoto, Y. Iitaka, Y. Kobayashi *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5291.
b) C. Audouard, J. Fawcett, G.A. Griffiths, J.M. Percy, S. Pintat, C.A. Smith *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 528.
- [57] a) C.J. Jiang, D.J.A. Schedler, P.E. Morris Jr, A.H. Zayed, D.C. Baker *Carbohydr. Res.* **1990**, 207, 277.
b) D.J.A. Schedler, D.C. Baker *Carbohydrat. Res.* **2004**, 339, 1585
- [58] a) A. Berger, K. Dax, G. Granig, V. Grassberger, A.E. Stütz, M. Ungerank, G. Legler, E. Bause *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1992**, 2, 27.
b) S.M. Andersen, M. Ebner, C.W. Ekhart, G. Gradnig, G. Legler, I. Lundt, A.E. Stütz, S.G. Withers, T. Wrodnigg *Carbohydr. Res.* **1997**, 301, 155.
- [59] S. Jiang, G. Singh, A.S. Batsanov *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3873.
- [60] D.J. Burton, Z.Y. Yang, W. Qiu *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1641.
- [61] a) J.M.J. Tronchet, D. Schwarzenbach, F. Barbalat-Rey *Carbohydr. Res.* **1978**, 67, 564.
b) J.M.J. Tronchet, A.P. Bonenfant *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 1644.
c) J.M.J. Tronchet, D. Schwarzenbach, F. Barbalat-Rey *Carbohydr. Res.* **1976**, 46, 9.
- [62] M.H. Lim, H.O. Kim, H.R. Moon, M.W. Chun, L.S. Jeong *Org. Lett.* **2002**, 4, 529.
- [63] Z. Zhao, H.W. Liu *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6810.
- [64] J.S. Houlton, W.B. Motherwell, B.C. Ross, M.J. Tozer, D.J. Williams, A.M.Z. Slawin *Tetrahedron* **1993**, 49, 8087.
- [65] J.S. Sabol, J.R. McCarthy *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3101.
- [66] R. McCarthy, P.S. Sunkara, D.P. Matthews, A.J. Bitonti, E.J. Jarvi, J. S. Sabol, R.J. Resvick, E.W. Huber, W.A. van der Donk, G. Yu, J.A. Stubbe, in *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, I. Ojima, J.R. McCarthy, J.T. Welch Eds., ACS Symp. Ser. 639, Washington D.C., 1996, pp. 246-264.
- [67] a) T.F. Herpin, W.B. Motherwell, M.J. Tozer *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 2269.
b) T.F. Herpin, W.B. Motherwell, J.M. Weibel *Chem. Commun.* **1997**, 923.

- c) T.F. Herpin, J.S. Houlton, W.B. Motherwell, B.P. Roberts, J.M. Weibel *Chem. Commun.* **1996**, 613.
- d) T.F. Herpin, W.B. Motherwell, B.P. Roberts, S. Roland, J.M. Weibel *Tetrahedron* **1997**, 53, 15085.
- [68] a) C. Portella, T. Brigaud, O. Lefebvre, R. Plantier-Royon *J. Fluorine Chem.* **2000**, 101, 193.
- b) H. Berber, T. Brigaud, O. Lefebvre, R. Plantier-Royon, C. Portella *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 903.
- c) R. Plantier-Royon, C. Portella *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 119.
- [69] S. Marcotte, F. D'Hooge, S. Ramadas, C. Feasson, X. Pannecoucke, J.C. Quirion *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5879.
- [70] D.B. Berkovitz, D.G. Sloss *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7047.
- [71] D.B. Berkovitz, M. Bose *J. Fluorine Chem.* **2001**, 112, 13.
- [72] a) S.G. Levy, D.B. Wasson, D.A. Carson, H.B. Cottam *Synthesis* **1996**, 843.
- b) I. Gautier-Lefebvre, J.B. Behr, G. Guillermin, N.S. Ryder *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1483.
- [73] T. Yamazaki, S. Hiraoka, T. Kitazume *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1157.
- [74] a) W.B. Motherwell, M.J. Tozer, B.C. Ross *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1437.
- b) J.S. Houlton, W.B. Motherwell, B.C. Ross, M.J. Tozer, D.J. Williams, A.M.Z. Slawin *Tetrahedron* **1983**, 49, 8087.
- [75] S. Marcotte, G. Budoin, X. Pannecoucke, C. Feasson, J.C. Quirion *Synthesis* **2001**, 929.
- [76] R. Miethchen, M. Hein, H. Reinke *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 919.
- [77] L.R. Cox, G.A. DeBoos, J.J. Fullbrook, J.M. Percy, N.S. Spencer, M. Tolley *Org. Lett.* **2003**, 5, 337.
- [78] T. Kitazume, K. Murata, A. Okabe, Y. Takahashi, T. Yamazaki *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1029.
- [79] R.C. Bansal, B. Dean, S. Hakomori, T. Toyokuni *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 796.
- [80] P. Munier, M.B. Giudicelli, D. Picq, D. Anker *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, 15, 739.
- [81] F. Jeannot, G. Gosselin, C. Mathé *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2096.
- [82] P.K. Sharma, V. Nair *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2000**, 19, 757.
- [83] C. Schmitt *Synlett* **1994**, 241.
- [84] a) S. Lavaire, R. Plantier-Royon, C. Portella M. de Monte, A. Kirn, A.M. Aubertin *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **1998**, 17, 2267.
- b) S. Lavaire, R. Plantier-Royon, C. Portella *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, 14, 361.

- [85] F. Jeannot, G. Gosselin, D. Standring, M. Bryant, J.P. Sommadossi, A.G. Loi, P. La Cola, C. Mathé *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3153.
- [86] F. Jeannot, C. Mathé, G. Gosselin *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2001**, 20, 755.
- [87] P. Munier, M.B. Giudicelli, D. Picq, D. Anker *J. Carbohydr. Chem.* **1994**, 13, 1225.
- [88] G. Foulard, T. Brigaud, C. Portella *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9107.
- [89] G. Foulard, T. Brigaud, C. Portella *J. Fluorine Chem.* **1998**, 91, 179.
- [90] S. Hiraoka, T. Yamazaki, T. Kitazume *Heterocycles* **1998**, 47, 129.
- [91] Y. Hanzawa, J. Uda, Y. Kobayashi, Y. Ishido, T. Taguchi, M. Shiro *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 2459.
- [92] X. Zhang, F.L. Qing, Y. Yu *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7075.
- [93] U. Eilitz, C. Böttcher, J. Sieler, S. Gockel, A. Haas, K. Burger *Tetrahedron* **2001**, 57, 3921.
- [94] T.A. Logothetis, U. Eilitz, W. Hiller, K. Burger *Tetrahedron* **1998**, 54, 14023.
- [95] a) E. Differding, W. Frick, W. Lang, R.W. Martin, C. Schmit, S. Veenstra, H. Greuter *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1990**, 99, 647.
b) C.M. Hayman, L.R. Hanton, D.S. Larsen, J.M. Guthrie *Aust. J. Chem.* **1999**, 52, 921.
- [96] a) K. Mizutani, T. Yamazaki, T. Kitazume *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 51.
b) K. Mizutani, T. Yamazaki, T. Kitazume *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6046.
- [97] a) T. Yamazaki, K. Mizutani, M. Takeda, T. Kitazume *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 55.
b) T. Yamazaki, K. Mizutani, T. Kitazume *J. Org. Chem.* **1993**, 580, 4346.
- [98] K. Itoh, M. Takeda, M. Namekawa, S. Nayuri, Y. Murayama, T. Yamazaki, T. Kitazume *Chem. Lett.* **1994**, 839.
- [99] D. Peters, C. Zur, R. Miethchen *Synthesis*, **1998**, 1033.
- [100] S. Lavaire, R. Plantier-Royon, C. Portella *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 213.
- [101] U. Eilitz, C. Böttcher, L. Henig, A. Haas, C. Boyer, K. Burger *J. Fluorine Chem.* **2002**, 115, 149.
- [102] S. Tews, R. Miethchen, H. Reinke *Synthesis* **2003**, 707.
- [103] C. Zur, R. Miethchen *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 531.
- [104] W.Y. Huang *J. Fluorine Chem.* **1992**, 58, 1.
- [105] S. Bergeron, T. Brigaud, G. Foulard, R. Plantier-Royon, C. Portella *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1985.
- [106] W. Zhu, Z. Li *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 1105.
- [107] W.B. Farnham, B.E. Smart, W.J. Middleton, J.C. Calabrese, D.A. Dixon *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4565.
- [108] G.L. Trainor *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, 4, 545.

- [109] S. Halazy, C. Danzin, A. Ehrhard, F. Gerhart *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3484.
- [110] O. Paleta, I. Dlouha, R. Kaplanek, K. Kefurt, M. Kodicek *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 2411.
- [111] R. Miethchen, M. Hein, D. Neumann, W. Tyrre *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1717.
- [112] M.N. Bouchu, S. Large, M. Stong, B. Langlois, J.P. Praly *Carbohydr. Res.* **1998**, 314, 37.
- [113] C.E. Granger, C.P. Félix, H.P. Parrot-Lopez, B.R. Langlois *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9257.
- [114] M. Hein, R. Miethchen, D. Schäbisch *J. Fluorine Chem.* **1999**, 98, 55.
- [115] J. Greiner, A. Milius, J.G. Riess, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2193.
- [116] M.L. Sinnott, W.P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2026.
- [117] A. Vasella, K. Briner, N. Soundararajan, M.S. Platz, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4741.
- [118] A. Lubineau, E. Meyer, P. Place *Carbohydr. Res.* **1992**, 228, 191.
- [119] D. Gueyrard, P. Rollin, T.T. Thanh Nga, M. Ourévitch, J.P. Bégue, D. Bonnet-Delpon *Carbohydr. Res.* **1999**, 318, 171.
- [120] C. Zur, A.O. Miller, R. Miethchen *J. Fluorine Chem.* **1998**, 90, 67.
- [121] a) M. Hein, R. Miethchen *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6679.
b) M. Hein, R. Miethchen *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2429.
- [122] R.A. Falk, K.P. Clark, G.R. Coughlin *Eur. Pat. Appl.* 375,610, 1990 (*Chem. Abstract* **1990**, 113, 195690).
- [123] a) J.G. Riess *Colloid Surf.* **1994**, 84, 33.
b) J.G. Riess, J. Greiner *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 147.
- [124] J.G. Riess, J. Greiner, in *Carbohydrates as Organic Raw Materials*, G. Descotes Ed., VCH, Weinheim, Germany, 1993, pp. 209-259.
- [125] a) L. Zarif, A. Manfredi, C. Varescon, M. Le Blanc, J.G. Riess *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1989**, 66, 1515.
b) F. Guittard, S. Geribaldi *J. Fluorine Chem.* **2001**, 107, 363.
- [126] C.M. Paleos, D. Tsiourvas *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 134, 1696.
- [127] R. Miethchen, M. Hein *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 169.
- [128] H. Wu, K. Liang, Y. Hui *Supramolecular Chem.* **1994**, 3, 175.
- [129] N. Privitera, R. Naon, J.G. Riess *Int. J. Pharm.* **1994**, 104, 41.
- [130] C. Contino, M. Ollier, J.C. Maurizis, J.M. Lacombe, B. Pucci *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9049.
- [131] F. Guillod, J. Greiner, J.G. Riess *Carbohydr. Res.* **1994**, 261, 37.
- [132] a) Z.F. Wang, J.C. Xu *Chin. Chem. Lett.* **1996**, 7, 993.
b) Z.F. Wang, J.C. Xu *Tetrahedron* **1998**, 54, 12597.

Chapitre 7

Inhibition d'enzymes par des composés fluorés

LA PRÉSENCE D'ATOMES DE FLUOR dans une molécule a permis la conception d'inhibiteurs d'enzymes par des approches très diverses. Ceci a conduit à des inhibiteurs réversibles ou irréversibles d'enzymes très différentes. Nous ne traiterons que les cas dans lesquels les atomes de fluor jouent un rôle déterminant dans l'inhibition, et qui sont significatifs ou importants sur le plan de la chimie médicinale, en abordant successivement :

- i) Les analogues fluorés de substrat, dans lesquels la liaison qui doit se rompre dans la réaction enzymatique est remplacée par une liaison non sécable. Cette catégorie regroupe aussi bien des mimes non sécables de la liaison peptidique ou de la liaison phosphate, que des composés dans lesquels un groupe partant (hydroxyle ou hydrogène) est remplacé par un atome de fluor.
- ii) Les pseudo-substrats dans lesquels le groupement fluoré est introduit pour déstabiliser un intermédiaire réactionnel de la réaction enzymatique, ce qui peut provoquer l'inhibition ou l'inactivation irréversible de l'enzyme.
- iii) Les composés aptes à mimer l'état de transition de la réaction enzymatique et à le stabiliser.
- iv) Les substrats fluorés qui seront transformés par l'enzyme en entités actives susceptibles de réagir d'une manière irréversible avec l'enzyme (*inhibiteurs basés sur le mécanisme ou substrats-suicides*). Dans le cas d'un substrat-suicide, ce n'est pas le substrat qui s'additionne sur l'enzyme, mais un intermédiaire électrophile engendré dans la réaction enzymatique. De plus le site de l'addition est déterminé par la proximité de cet intermédiaire avec des résidus nucléophiles de l'enzyme, et non pas par le mécanisme de la réaction.

Une partie importante des travaux concernant les inhibiteurs fluorés a été réalisée avec comme objectif la conception de médicaments, la recherche d'une activité biologique globale étant donc privilégiée par rapport à l'aspect

purement enzymologique. De ce fait, bien que souvent l'effet biologique soit indéniable, l'absence de données cinétiques et mécanistiques claires ne permet pas une interprétation rigoureuse sur le plan enzymologique. Pour illustrer ce propos, nous commencerons ce chapitre en détaillant l'inhibition du cycle de Krebs par l'acide fluoroacétique.

La toxicité de l'acide fluoroacétique et de ses dérivés a joué un rôle historique déterminant sur le plan des idées en montrant que l'analogue fluoré d'un substrat naturel pouvait avoir un profil d'activité complètement différent de celui du composé parent non fluoré. La toxicité de l'acide fluoroacétique est due au fait qu'il bloque le cycle de l'acide citrique (cycle de Krebs), processus essentiel de la chaîne respiratoire. Le fluoroacétate, est transformé *in vivo* par la citrate synthase en 2-fluorocitrate. Il était communément admis que l'aconitase, l'enzyme qui réalise l'étape suivante du cycle de Krebs, était inhibée par le 2-fluorocitrate, puisque la formation de l'aconitate par élimination de la molécule d'eau est *a priori* impossible à partir de cet analogue de substrat.

Bien que cette interprétation se soit perpétuée dans la plupart des manuels, la réalité est beaucoup plus complexe. La citrate synthase conduit avec une très grande stéréosélectivité au seul (2*R*,3*R*)-2-fluorocitrate qui n'est, pas plus que les trois autres stéréomères, un inhibiteur de l'aconitase. Il est, au contraire, un substrat de cette enzyme. L'aconitase ne peut conduire au *cis*-aconitate, puisque l'hydrogène (2*R*) normalement éliminé dans le processus enzymatique est remplacé par l'atome de fluor (2*R*) ; cependant elle effectue la déshydratation du (2*R*,3*R*)-2-fluorocitrate en arrachant un des hydrogènes en position 4 conduisant au F-*cis*-aconitate. Une réaction de β -élimination, avec la perte d'une molécule de HF, est suivie par l'addition d'une base (OH⁻), qui conduit au 4-OH-*trans*-aconitate, qui est, en fait, le véritable inhibiteur de l'aconitase (figure 7.1) [1, 2]. L'inhibition par le 4-OH-*trans*-aconitate est réversible, mais de forte affinité. Ce mécanisme est confirmé par la structure R.X. du complexe de l'aconitase avec le 4-OH-*trans*-aconitate [3].

Cependant, la toxicité du fluoroacétate n'est vraisemblablement que partiellement imputable à l'inhibition de l'aconitase : la nature compétitive de l'inhibition, son K_i ($K_i = 20\text{--}60\ \mu\text{M}$) [4], et la nature temps-dépendante mais réversible de l'inhibition de l'aconitase semblent en effet peu compatibles avec la toxicité aiguë et irréversible du fluorocitrate. Il a ainsi été suggéré que le fluorocitrate puisse se lier d'une manière covalente à des protéines impliquées dans le transport du citrate à travers la membrane mitochondriale [5].

Cet exemple de la toxicité du fluoroacétate montre que l'interprétation sur le plan enzymologique d'un effet biologique, même très important, réclame des études longues et complexes. On retiendra donc, pour la suite, qu'une grande prudence s'impose dans les explications concernant le rôle du fluor dans l'inhibition d'enzymes. Dans bien des cas, on doit rester au stade des hypothèses.

Dans ce chapitre, nous verrons successivement, en illustrant par des exemples, les divers types d'inhibiteurs analogues de substrats, les inhibiteurs

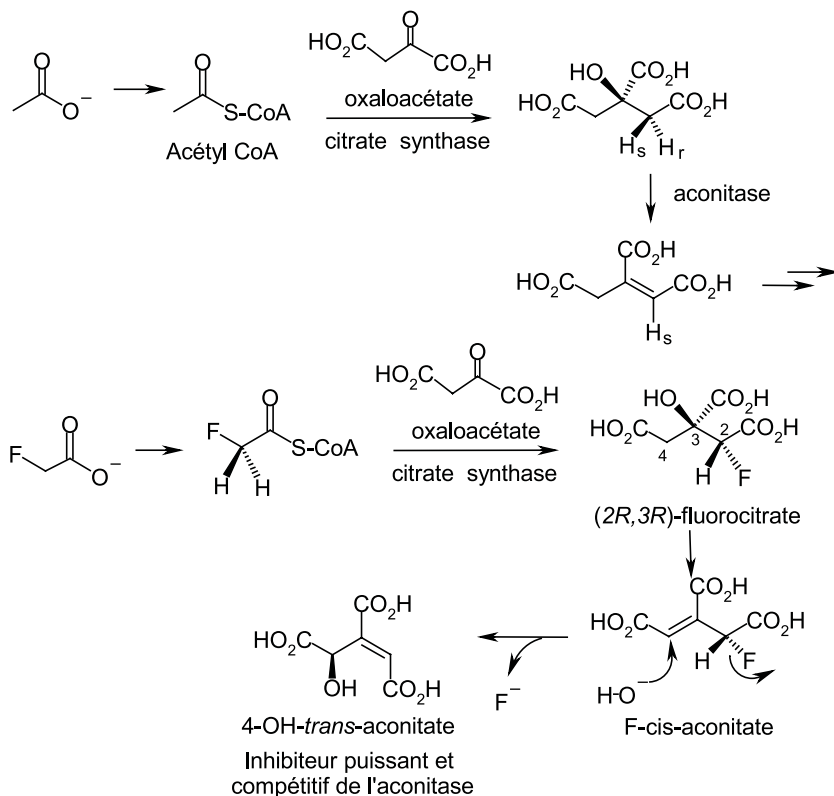


FIG. 7.1 – Inhibition du cycle de Krebs par le fluorocitrate.

par déstabilisation d'état d'intermédiaire ou d'état de transition, les analogues de l'état de transition, les inhibiteurs « substrats-suicides », et enfin les inhibiteurs intéressants sur le plan de la chimie médicinale mais dont le mécanisme d'inhibition n'est pas clairement élucidé.

7.1 Analogues de substrat

7.1.1 Le fluor remplace un hydrogène impliqué dans le cycle catalytique

7.1.1.1 Inhibition de la thymidylate synthase

La découverte, à la fin des années cinquante, des propriétés antitumorales du 5-fluorouracile (5-FU), très peu de temps après celle des fluorocorticoïdes, a eu également un impact important en montrant le potentiel des molécules fluorées en chimie médicinale.

La thymidylate synthase est l'enzyme qui transforme la 2'-désoxyuridine monophosphate en la thymidine monophosphate, une étape clé dans la biosynthèse du DNA. Cette réaction de méthylation enzymatique implique la formation d'un complexe ternaire entre le substrat, l'enzyme et l'acide tétrahydrofolique (CH_2FAH_4) [7a]. Le cycle catalytique, qui implique la dissociation de ce complexe et l'élimination de FAH_4 , est initié par l'arrachement du proton H-5 engendrant un composé méthylène exocyclique [7b]. Puisque le départ d'un F^+ est énergétiquement impossible [6a, 7a, 8], l'atome de fluor, qui remplace le proton H-5, ne peut être arraché par la base, ce qui conduit à l'inhibition de l'enzyme.

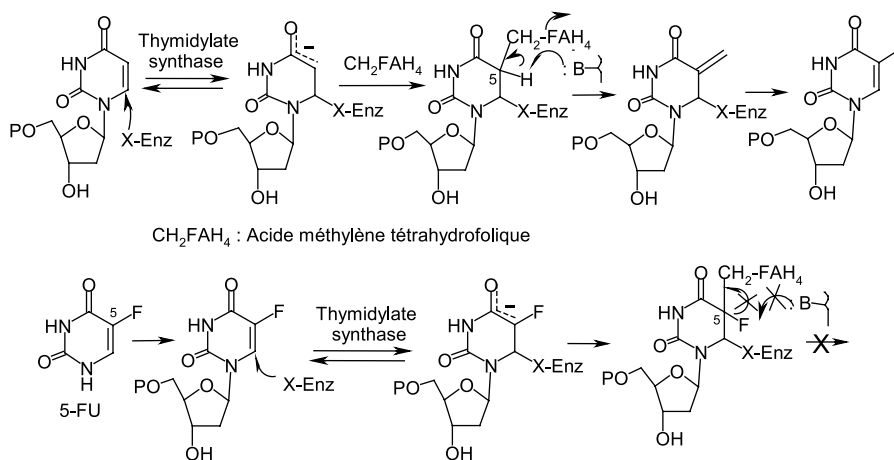


FIG. 7.2 – Inhibition de la thymidylate synthase par le 5-FU [7].

Bien que l'activité antitumorale du 5-fluorouracile (5-FU) soit due principalement à l'inhibition de la thymidylate synthase (après glycosylation et phosphorylation *in vivo*), elle est en fait multifactorielle. L'incorporation du 5-FU à l'état de F-désoxyuridine dans divers types d'ARN, conduit à une cytotoxicité par inhibition de la méthylation et de la maturation des ARN ribosomiaux [8]. Le 5-FU est également précurseur par dégradation métabolique de monofluoroalanine, elle-même cytotoxique.

Le 5-fluorouracile et ses dérivés restent des médicaments importants en chimiothérapie de nombreux cancers (*doxifluridine*, *tegafur*, *carmofur*), de nouvelles formulations sont régulièrement commercialisées (*cf.* chapitre 8). Les études sur le mécanisme d'action du 5-FU ont eu une large influence sur le développement d'autres drogues antitumorales dérivées de pyrimidine et de purine. Le 5-FU est préparé industriellement à des tonnages importants par fluoration de l'uracile avec le fluor élémentaire (*cf.* figure 7.6, chapitre 2).

7.1.1.2 Inhibition de la 2'-désoxycytidine-5-méthyl transférase

Sur le même concept (remplacement par un atome de fluor d'un hydrogène appelé à être arraché par une base), la 2'-désoxy-5-fluoro-cytidine (5-F-dC) a été conçue comme inhibiteur de la 2'-désoxycytidine-(5-méthyl) transférase (DCMTase), l'enzyme qui réalise la méthylation de la 2'-désoxycytidine (dC) en 5-méthyl-2'-désoxycytidine. Dans le cycle catalytique, l'addition d'un thiol de l'enzyme en position 6 de la pyrimidine est suivie par le transfert d'un méthyle provenant de la S-adenosyl méthionine en position 5 de la dC. La présence de l'atome de fluor rend impossible la β -élimination qui permet la régénération du thiol catalytique de l'enzyme (figure 7.3) [6a, 9].

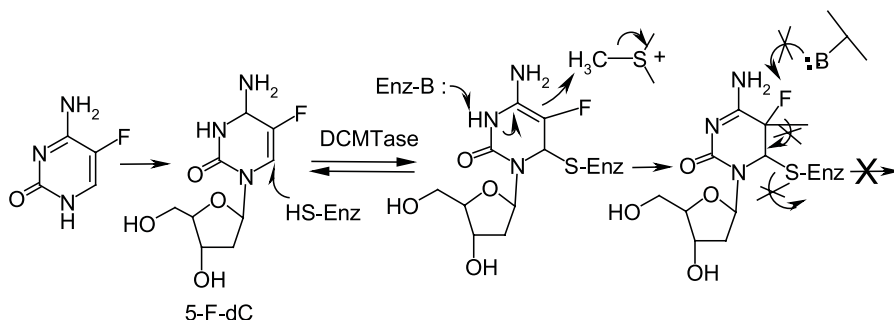


FIG. 7.3 – Inhibition de la 2'-désoxycytidine-5-méthyl transférase (DCMTase).

7.1.1.3 Inhibition de la chorismate synthase

Les voies des acides shikimique et quinique sont utilisées par les microorganismes, les champignons et les plantes supérieures pour la synthèse, à partir de sucres acycliques, des acides aminés aromatiques essentiels. Des analogues fluorés de substrats et d'intermédiaires réactionnels ont été synthétisés en vue d'inhiber les enzymes impliquées dans ces biosynthèses. La chorismate synthase catalyse la septième étape de la voie shikimique, la transformation de l'énol pyruvylshikimate-3-phosphate (EPSP) en chorismate. Cette réaction est formellement une *trans*-élimination 1,4 de l'hydrogène pro(*R*)-6 et du phosphate en position 3 [10a]. Pour en préciser le mécanisme, les 6(*R*) et 6(*S*)-F-EPSP ont été préparés par synthèse enzymatique à partir des acides 6-fluoro shikimiques, eux-mêmes préparés à partir de l'acide shikimique [10b]. L'introduction du fluor s'effectue par ouverture d'un époxyde avec le complexe HF/Py ou par traitement avec le DAST du diol protégé (figure 7.4) [11, 12a]. L'inhibition de la chorismate synthase par les deux 6-F-EPSP est forte (respectivement 0,2 μ M pour le 6-(*R*)-F et 2,2 μ M pour le 6-(*S*)-F) et compétitive. L'absence de données supplémentaires, en particulier sur la possible transformation par l'enzyme des 6-F-EPSP, ne permet pas cependant de confirmer

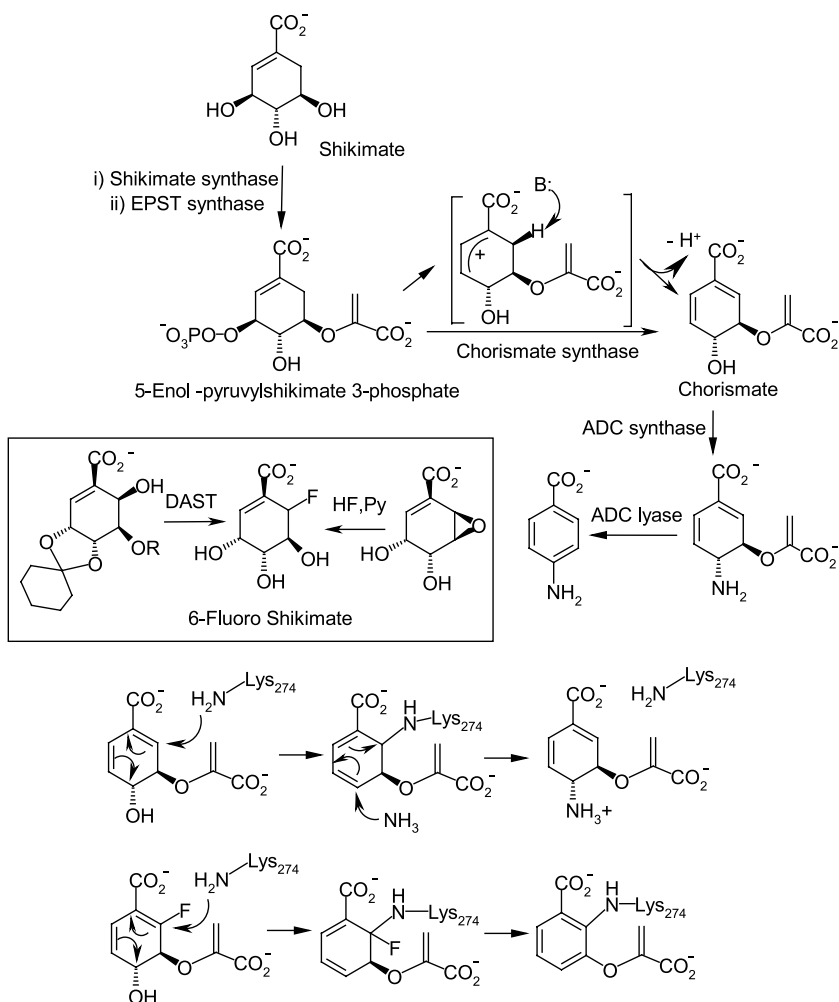


FIG. 7.4 – Inhibition de la chorismate synthase par le 6-fluoroshikimate.

ce mécanisme. Au contraire, il a été très récemment montré que le 6(*S*)-F-EPSP pouvait être substrat de la chorismate synthase et transformé en 2-fluorochorismate. Ce 2-fluorochorismate est un inhibiteur puissant de la 4-amino-4-déoxychorismate synthase (ADCS), une enzyme impliquée dans la voie menant à l'acide *p*-aminobenzoïque à partir du chorismate (figure 7.4). L'activité antibactérienne (*Escherichia coli*) des acides 6-fluoroshikimiques, en particulier l'isomère (*S*), serait due à cette inhibition irréversible de la ADCS [12c].

Les applications, notamment en agrochimie (bactéricides, fongicides, herbicides, etc.) de l'inhibition des enzymes de la voie shikimique ont donné lieu à de nombreuses synthèses de dérivés fluorés de l'acide shikimique [12b, 13]. Nous ne traiterons pas ces exemples, faute de données précises sur les mécanismes d'inhibition.

7.1.2 Le fluor remplace un hydroxyle

Les rayons de Van der Waals des atomes d'oxygène et de fluor et la polarité des liaisons C-F et C-O étant comparables, on peut penser que le remplacement d'un hydroxyle par un fluor est susceptible de transformer un substrat en un inhibiteur potentiel. Cependant cette hypothèse n'a toujours pas été validée dans le cas d'un fluorure vinylique comme mime d'un énoïl (figure 7.5). Ainsi, dans le cas de la phénylpyruvate tautomérase, les inhibitions sont du même ordre de grandeur, que la double liaison porte un fluor ou non (figure 7.6) [14]. Cette approche a également échoué pour l'inhibition de la stéroïde 5 α -réductase [15]. Dans un cas où l'on observe de bonnes inhibitions, comme avec la stéroïde C₁₇₍₂₀₎ lyase (*vide infra* 5.1, figure 7.54), le mécanisme est probablement différent.

	=CH-OH	=CH-F
$R_{\text{C-C}}$ (Å)	1,35	1,35
$R_{\text{C-X}}$ (Å)	1,36	1,325
E_{HOMO} (eV)	- 9,3	- 10,2
μ (D)	1,72	1,702

FIG. 7.5 – Comparaison d'un énoïl avec un fluorure vinylique (MNDO) [14].

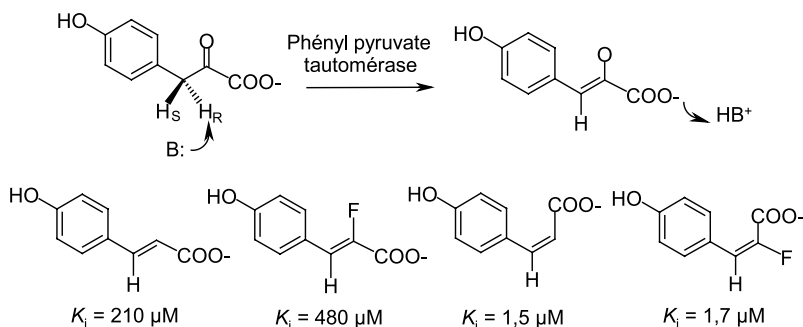


FIG. 7.6 – Inhibition de la phénylpyruvate tautomérase [14].

7.1.2.1 Inhibition de la déshydroquinase de type II

La déshydroquinase de type II est une enzyme importante des voies shikimique et quinique ; elle assure la conversion réversible du 3-déshydroquininate (DHQ) en 3-déshydroshikimate (DSH). L'élimination de l'hydroxyle est assistée par catalyse acide/base générale, associée à un résidu du site actif.

L'énolate impliqué dans la transformation du 3-déshydroquininate en 3-déshydroshikimate peut être mimé stériquement et électroniquement par un fluorure vinylique. Cependant le processus de cétonisation est bien sûr impossible. Ce fluorure vinylique est un inhibiteur compétitif, 20 fois plus puissant que l'analogue non fluoré, de la déshydroquinase II. De plus, il est très sélectif vis-à-vis de la déshydroquinase de type I, qui fonctionne selon un mécanisme différent (figure 7.7) [16].

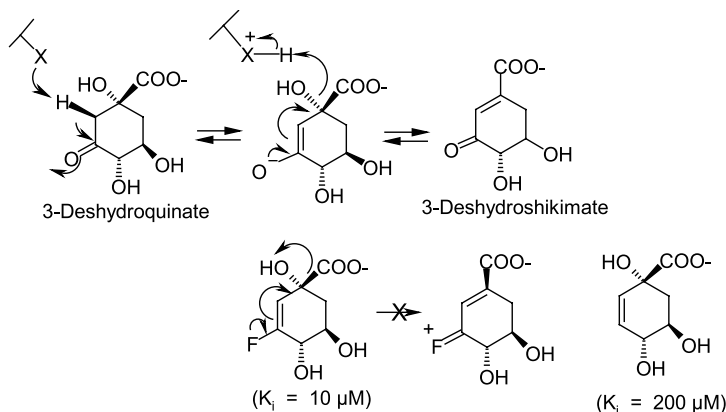


FIG. 7.7 – Inhibition de la déshydroquinase II.

7.1.2.2 Inhibition de la glycosyl phosphatidyl inositol phospholipase C (GPI-PLC)

Dans cet exemple, un hydroxyle est mimé par un atome de fluor. La phosphatidyl inositol phospholipase C (GPI-PLC) est une enzyme-clé dans le métabolisme des phosphatidyl inositols membranaires impliqués dans la transduction du signal. La GPI-PLC joue un rôle important dans la libération des phosphatidyl inositols membranaires à partir de leurs ancrages à la surface des protéines. Parmi les fluoro inositols décrits [17b], notons les phosphonates des 2-fluoro-2-déoxyinositols. Le composé dans lequel un fluor équatorial remplace l'hydroxyle de l'inositol est un inhibiteur avec une constante d'inhibition submillimolaire. Lorsque le fluor est axial, le composé n'est que faiblement inhibiteur, alors que le composé difluoré est un inhibiteur comparable au composé avec le fluor équatorial (figure 7.8) [17b].

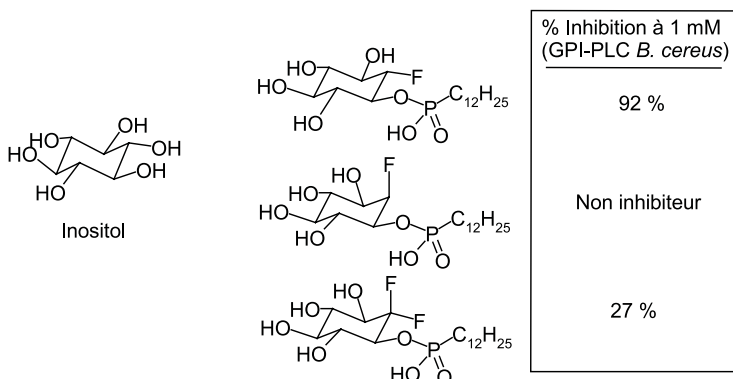


FIG. 7.8 – Inhibition de la glycosyl phosphatidyl inositol phospholipase C (GPI-PLC) [17b].

7.1.3 Analogues fluorés de substrat dans lesquels le fluor n'est pas directement impliqué dans l'inhibition

Dans les analogues de substrat précédents, le fluor remplace un groupe partant – par exemple un hydrogène – ou mime un hydroxyle directement impliqué dans le processus enzymatique. Ce paragraphe est consacré à des analogues de substrat dans lesquels une liaison C-X (X = O, N), normalement rompue durant la réaction enzymatique, est remplacée par une liaison carbone-carbone non sécable. Le remplacement dans un dipeptide de la liaison peptidique par une liaison C-C transforme un substrat en un inhibiteur potentiel. Cette approche ne concerne pas seulement les protéases et estérases ; elle a été étendue à d'autres familles d'enzymes : les kinases et phosphatases, avec l'utilisation de phosphonates, les glycosidases et glycosyl transférases, avec des C-disaccharides, etc. Il est évident que l'environnement de cette liaison doit être mimé stériquement et électroniquement le mieux possible. Pour améliorer les qualités de mimes de ces analogues de substrat, des atomes de fluor sont souvent introduits, ils permettent de modifier ou ajuster la distribution électronique, la géométrie, le pKa et renforcer les liaisons hydrogènes etc.

Les atomes de fluor ne sont pas directement impliqués dans la réaction enzymatique, contrairement aux exemples précédemment décrits. Ils servent à améliorer les propriétés inhibitrices de l'analogue de substrat.

7.1.3.1 Fluorophosphonates, mimes du groupe phosphate

Le caractère chargé et l'instabilité vis-à-vis de l'hydrolyse des groupes phosphates rend difficile l'emploi de molécules comportant ce substituant en chimie médicinale. C'est pourquoi les mimes non-sécables, tels que les

phosphonates font l'objet de recherches importantes. C'est dans ce contexte que les fluorophosphonates ont été introduits par Blackburn [18]. De nombreuses études synthétiques leur ont été consacrées, avec comme objectif l'inhibition des phosphatases et des kinases [19]. L'intérêt de la présence d'atomes de fluor sur un phosphonate est de réintroduire l'électronégativité perdue par le remplacement de l'atome d'oxygène par un méthylène, afin d'augmenter l'acidité de la fonction acide phosphonique et de la rapprocher de celle d'un phosphate (*cf.* figure 7.16, chapitre 3).

Les phosphonates, ne subissant pas la coupure par les phosphatases, pourront également être utilisés comme *substrats* en tant qu'analogues stables de molécules phosphorylées, dans diverses applications dont nous donnerons quelques exemples à la fin de ce paragraphe.

a) Préparation des fluorophosphonates

Les difluorophosphonates sont le plus souvent préparés par condensation d'un difluorométhane phosphonate métallé (Li, Ce, etc.) avec un électrophile : déplacement d'un triflate, addition sur un aldéhyde suivie d'une étape de désoxygénation. Cette voie organométallique est également fréquemment suivie avec de multiples variantes dans le cas des monofluorophosphonates. Cependant de nombreuses autres approches ont été développées : fluoration électrophile de carbanion de phosphonate, fluoration nucléophile avec le DAST d'hydroxyphosphonate, oléfination de Peterson ou d'Horner-Emmons d'anions de fluorophosphonate, addition radicalaire ou couplage catalysé par un métal de transition (figure 7.9) [19].

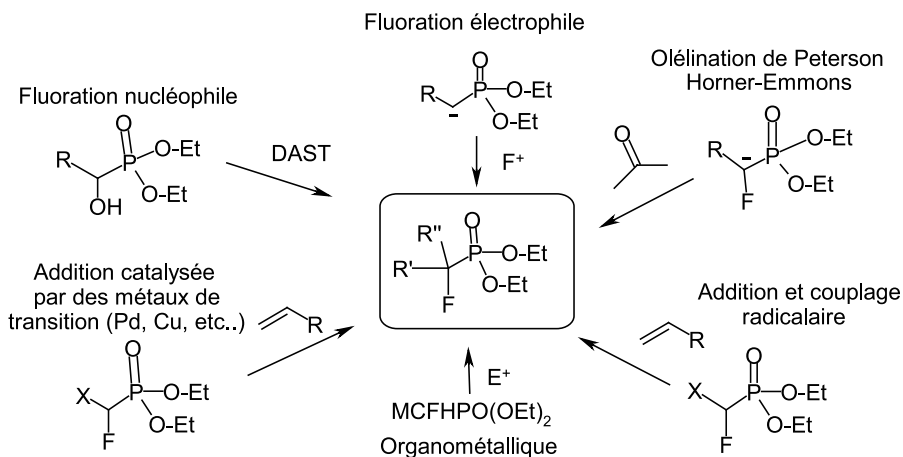


FIG. 7.9 – Principales voies d'accès aux monofluorophosphonates d'éthyle.

b) Fluorophosphonates inhibiteurs de kinases et de phosphatases

i) *Protéine phosphotyrosine phosphatase 1B (PTP1B)*

L'analogue difluoré de la phosphonotyrosine a été introduit dans divers peptides en vue d'inhiber des phosphatases. Ainsi un hexapeptide, contenant la difluorophosphonotyrosine est un inhibiteur de la protéine phosphotyrosine phosphatase 1B (PTP1B) 2000 fois plus puissant que l'analogue peptidique non fluoré (figure 7.10) [20]. Ce peptide est capable de diminuer la surexpression du récepteur de l'insuline associée à la surexpression de la PTP1B dans certaines formes de diabète [21]. D'autres peptides, contenant la difluorophosphonotyrosine, inhibent spécifiquement les phénomènes de transduction du signal entre la phosphatidylinositol-3 kinase et le récepteur β du PDGF [22].

Des composés plus simples, comme des naphthyldifluorométhyl phosphonates, sont également de bons inhibiteurs de la PTP1B. Ce sont de nettement meilleurs inhibiteurs que les monofluorophosphonates correspondants (figure 7.10) [23].

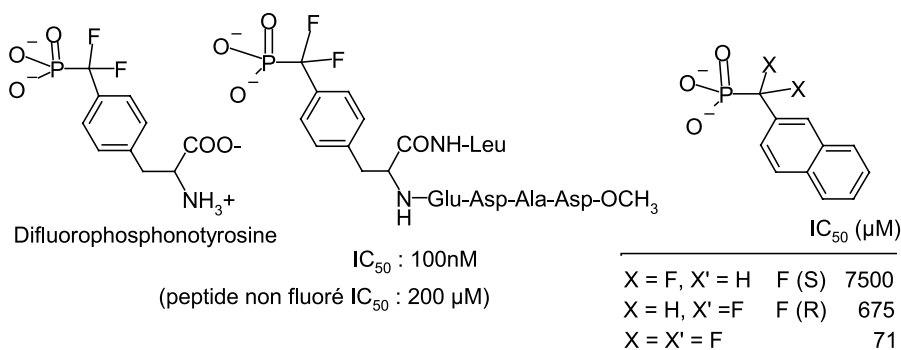


FIG. 7.10 – Inhibition de la PTP1B par des analogues de phosphotyrosine.

La forte affinité des peptidyl fluorophosphonates pour l'enzyme, comparée à celles des peptides parents non fluorés, est étonnante. Il a été suggéré, pour l'expliquer, l'existence d'une liaison hydrogène entre l'un des atomes de fluor du difluorophosphonate et le NH de la phénylalanine-182 ($C-F_s \cdots H-N_{(Phe-182)}$), qui, d'après des calculs de dynamique moléculaire, contribuerait pour environ 4,6 Kcal/mol à l'énergie d'interaction [24]. Cette liaison hydrogène serait renforcée par l'effet anomère des deux atomes de fluor géminés. Des calculs montrent que l'on peut s'attendre à un raccourcissement de cette liaison de l'ordre de 0,05 Å (figure 7.11) [19].

ii) *Purine nucléoside phosphorylase (PNP)*

La purine nucléoside phosphorylase (PNP) est une des enzymes-clé de la voie de recyclage des purines, elle constitue une cible pour la conception

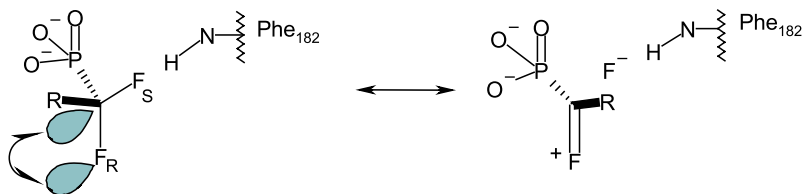


FIG. 7.11 – Augmentation de l'aptitude accepteur de liaison hydrogène du fluor par l'effet anomère d'atomes de fluor géminés.

d'agents immunosuppresseurs, d'antiviraux et pour le traitement de certaines leucémies (leucémie à cellules T). Les inhibiteurs de la PNP augmentent également la demi-vie plasmatique de drogues telles que la 2',3'-didésoxyinosine (ddI). La PNP catalyse la phosphorylation réversible de nucléosides ou de déoxynucléosides (guanosine, inosine) en base libre et ribose phosphate (ou déoxyribose phosphate) *via* un complexe ternaire constitué de l'enzyme, du nucléoside et d'orthophosphate.

Un analogue bisubstrat constitué d'un nucléoside lié d'une manière covalente à un phosphate devait pouvoir inhiber la PNP. Un succès de cette approche est l'acyclovir, un antiviral très utilisé, qui, phosphorylé, est un inhibiteur très puissant de la PNP. Il est phosphorylé *in vivo* par une kinase spécifique du virus herpétique, ce qui explique sa faible toxicité. Le remplacement du phosphate par un phosphonate s'accompagne d'une diminution de l'inhibition ; en revanche la difluoration la restaure [25]. L'introduction d'un noyau aromatique ne modifie pas l'affinité, en revanche, curieusement, celle d'un atome de fluor supplémentaire permet de gagner un ordre de grandeur (figure 7.12) [26].

iii) Phosphoglycérate kinase (PGK)

La phosphoglycérate kinase (PGK) est une enzyme glycolytique présente dans les érythrocytes qui catalyse le transfert de phosphate entre l'ATP et la position 1 du 1,3-diphosphoglycérate.

Lorsque les érythrocytes traversent des tissus sous-oxygénés, la libération de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-BPG) est augmentée. Cette libération de 2,3-BPG, qui est un effecteur allostérique de l'hémoglobine, diminue l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, ce qui a pour conséquence une augmentation de l'extraction de l'oxygène du sang par les tissus. L'inhibition de la PGK apparaît donc comme une approche possible pour le traitement des désordres cardiaques et respiratoires.

Des *bis*-difluorophosphonates, mimes du 1,3-diphosphoglycérate, ont été proposés comme inhibiteurs de la PGK. Certains ont des K_i de l'ordre du millimolaire. La présence d'une fonction polaire au centre de la molécule est indispensable [27]. Il a été montré par ailleurs, en étudiant les constantes de

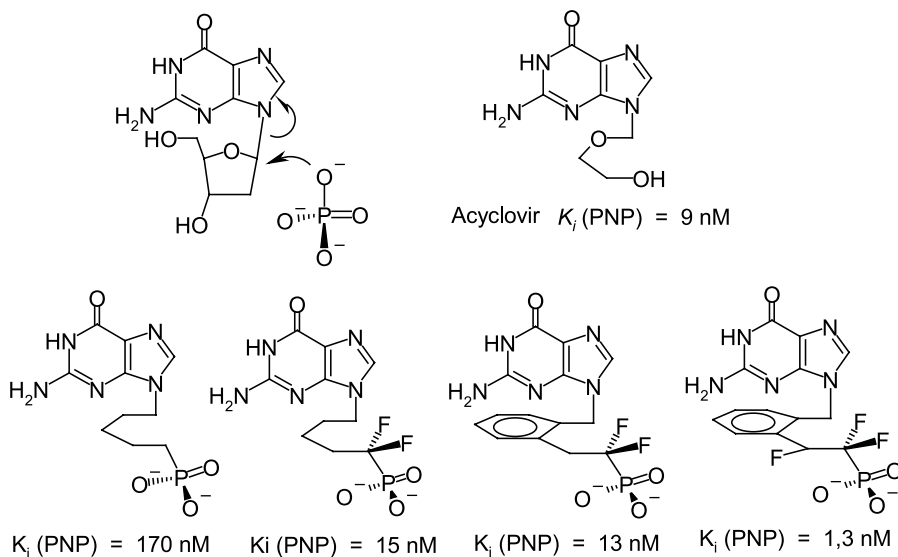


FIG. 7.12 – Inhibiteurs analogues de bisubstrat de la PNP.

dissociation des complexes de l'enzyme avec de nombreux diphosphonates, que les valeurs relatives des pKa des deux acides phosphoniques sont importantes pour l'affinité, ce qui explique dans ce cas l'intérêt de la présence du fluor (figure 7.13) [28a].

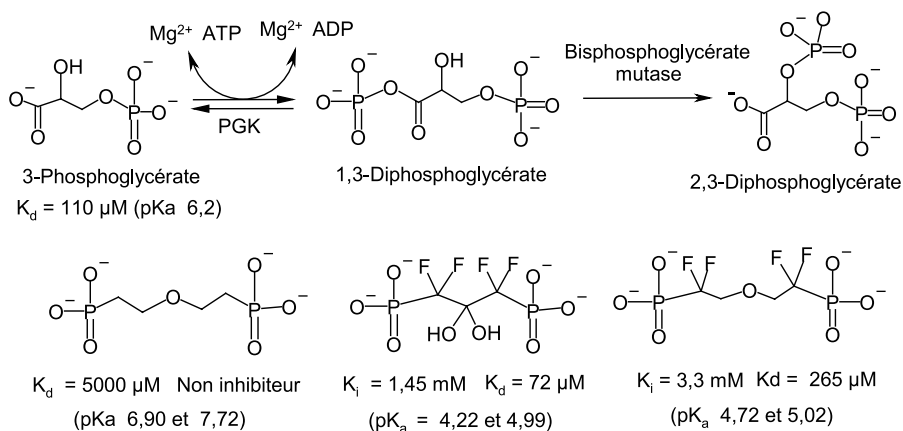


FIG. 7.13 – Inhibition de la phosphoglycérate kinase par des diphosphonates fluorés [27].

Remarque : Inhibition de sulfatase par des difluorosulfonates

Une approche comparable à celle des fluorophosphonates a été utilisée très récemment avec des difluorosulfonates en vue de l'inhibition de sulfatases de stéroïdes (STS). Les difluorosulfonates se sont révélés être des inhibiteurs nettement plus puissants que les sulfates correspondants pour l'inhibition de l'oestrone sulfatase [28b].

c) Substrats d'enzymes possédant le motif fluorophosphonate

Bien que ce chapitre soit consacré aux inhibiteurs fluorés, nous rapporterons ici un certain nombre d'exemples où des fluorophosphonates sont des substrats, et non des inhibiteurs d'enzymes. L'intérêt de ces exemples est de mettre en évidence l'influence de la fluoration sur la reconnaissance et l'affinité et le rôle de ces composés comme analogues stables des phosphates.

*i) Influence de la fluoration sur l'affinité***i-a) Glycérol 3-phosphate déshydrogénase (G3PD)**

L'influence de la fluoration sur l'affinité de phosphonates vis-à-vis de la glycérol-3-phosphate déshydrogénase (G3PD) a été étudiée. Les phosphonates analogues du glycérol phosphate sont des substrats de l'enzyme et les données cinétiques sont proches de celles du substrat naturel de l'enzyme. Elles montrent que le difluorophosphonate est le substrat le moins bon, et que l'enzyme est capable de discriminer les deux diastéréomères du monofluorophosphonate (figure 7.14) [29].

i-b) Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH)

Les phosphonates, fluorés ou non, analogues du glucose-6-phosphate, sont acceptés comme substrats par la glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) et sont oxydés en acides avec réduction concomitante du NADP^+ (figures 7.15 et 7.16). Le monofluorophosphonate a presque la même acidité que le phosphate ($\text{pK}_{\text{a}2} = 6,2$ vs. $\text{pK}_{\text{a}2} = 6,6$), alors que le $\text{pK}_{\text{a}2}$ du difluorophosphonate est plus faible de plus d'un ordre de grandeur ($\text{pK}_{\text{a}2} = 5,4$). Les variations des K_{cat} sont peu significatives ; les valeurs des K_{m} des deux diastéréomères du monofluorophosphonate diffèrent d'un ordre de grandeur (0,23 mM vs. 2,26 mM). Cette différence d'affinité pourrait être due à une interaction favorable ion-dipôle entre le fluor, lorsqu'il est en configuration (*S*), avec l'ammonium de la lysine¹⁴⁸ du site actif (distance $\text{N}\cdots\text{F} = 3,4 \text{ \AA}$) [19]. Cette étude montre l'absence de corrélation entre l'affinité et le $\text{pK}_{\text{a}2}$, elle illustre également le rôle important pour l'affinité que joue la configuration de l'atome de fluor dans les interactions de binding.

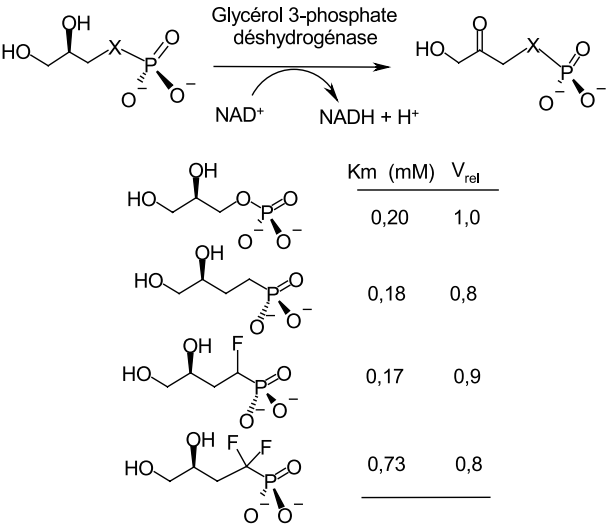


FIG. 7.14 – Phosphonates substrats de la glycérol 3-phosphate déshydrogénase de mammifère [29].

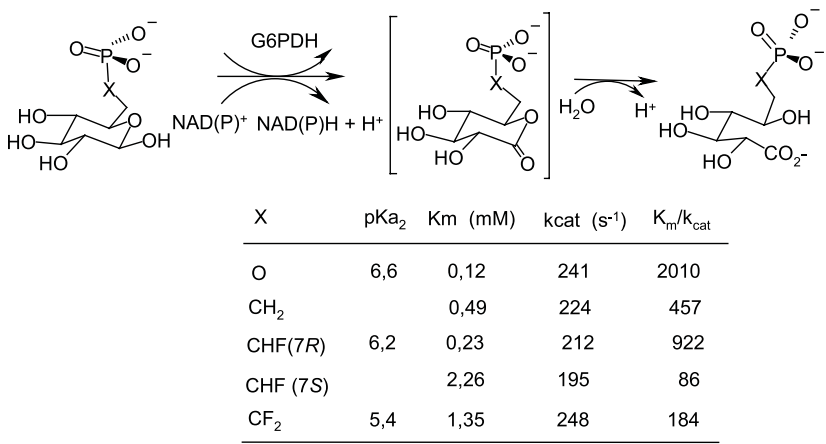


FIG. 7.15 – Phosphonates substrats de la G6PDH (*L. mesenteroides*).

ii) Les fluorophosphonates analogues stables de phosphate

ii-a) Analogue de médiateurs : acides lysophosphatidiques

Les acides lysophosphatidiques (LPA) sont des diacylglycérol phosphates produits par les plaquettes activées. L'activité de ces médiateurs s'exerce dans des domaines très variés par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques (récepteurs LPA). Leur rôle dans les phénomènes de transduction du signal ouvre des

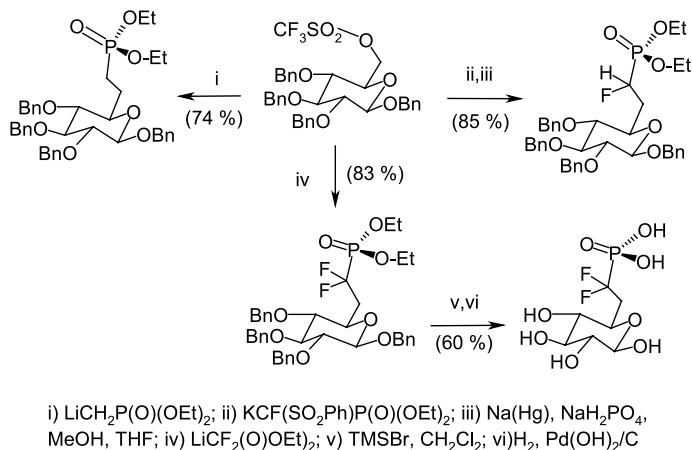
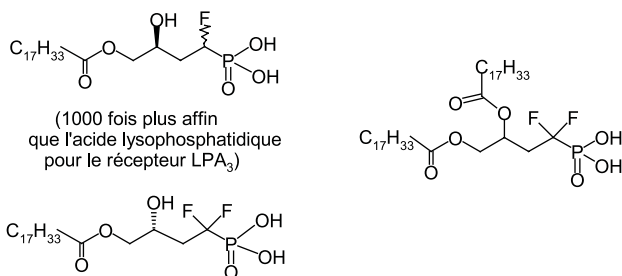


FIG. 7.16 – Préparation des glucose-6-difluorophosphonates protégés [19].

potentialités en chimiothérapie du cancer. La recherche de ligands plus stables, en conditions physiologiques, que les ligands endogènes a conduit à la synthèse des mono et difluorophosphonates analogues de ces acides (figure 7.17). Des résultats préliminaires montrent des activités cellulaires comparables aux ligands endogènes [30]. D'autres analogues fluorés non-phosphonates ont également été étudiés (l'atome de fluor remplaçant l'hydroxyle ou l'O-acyle) : ils induisent également l'aggrégation plaquettaire [30b-d].

Fluorophosphonates analogues de l'acide lysophosphatidique



Autres analogues fluorés de l'acide lysophosphatidique

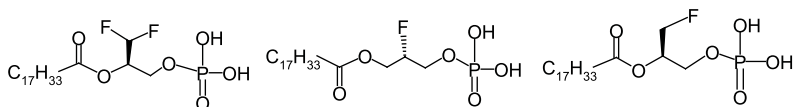


FIG. 7.17 – Analogues fluorés des acides lysophosphatidiques [30].

7.1.3.2 Difluoro-C-disaccharides, mimes de la liaison glycosidique

Le remplacement de la liaison osidique de glycosides et de disaccharides par une liaison C-C a également fait l'objet de nombreuses études synthétiques en vue de préparer des analogues non hydrolysables stables et résistants aux glycosidases. Bien qu'un certain nombre de difluoro-C-glycosides, difluoro-C-disaccharides et difluoro-C-glycopeptides aient été synthétisés (*cf.* chapitre 6) [34,35], il faut remarquer que contrairement au cas des fluorophosphonates, cette approche ne semble pas avoir jusqu'à maintenant fait l'objet d'études enzymologiques ou biologiques.

7.1.3.3 Fluorures vinyliques, inhibiteurs de protéases

Le remplacement de la liaison peptidique d'un dipeptide par une liaison carbone-carbone conduit à un analogue de substrat capable d'inhiber une protéase, si l'isostérie et le caractère isoélectronique permettent une reconnaissance efficace par l'enzyme. Le mime de la liaison peptidique peut être une double liaison *trans*. La géométrie, découlant de la barrière de rotation de la liaison amide, est respectée. Cependant sur le plan électronique, la présence d'un substituant polaire sur la double liaison est nécessaire pour mimer la liaison peptidique. Une double liaison substituée par un atome de fluor est donc un meilleur mime, puisque au-delà de l'aspect stérique, des calculs de potentiels électrostatiques montrent que le moment dipolaire, la distribution de charge, et le potentiel électrostatique sont proches de ceux d'un amide (figure 7.20).

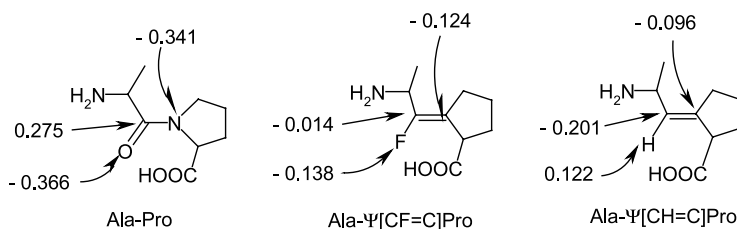


FIG. 7.20 – Distribution de charges de fluorooléfines mimes de dipeptides [6b].

Parmi les peptides contenant des unités peptidomimétiques Ψ[CF=C] qui ont été étudiés [6c], les analogues de prolylamides ont conduit aux résultats les plus marquants. Les différences de pouvoirs inhibiteurs entre des tétrapeptides contenant les unités peptidomimétiques Ψ[CF=C]Pro et Ψ[CH=C]Pro sont significatives [6b]. La conformation *trans* de la liaison amide d'un dipeptide est généralement estimée plus stable d'environ 5 Kcal/mol que la conformation *cis*, alors que dans le cas des prolylamides ces conformations *trans* et *cis* ont des stabilités très similaires, la barrière d'activation de l'équilibre étant d'une vingtaine de Kcal/mol. Cependant, les conformations *cis* et *trans* des liaisons

prolylamides sont cruciales pour le repliement et la structure secondaire des peptides qui contiennent ces motifs. De plus la régulation d'activités enzymatiques est parfois contrôlée par l'isomérisation *cis-trans* des unités prolylamide présentes par les prolyl isomérases (PPIases).

La dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) est une sérine-protéase transmembranaire présente dans différents tissus humains ; elle est également considérée comme un marqueur de l'activité des lymphocytes. La DPP IV assure la coupure aminoterminale spécifique de polypeptides lorsqu'une proline ou une alanine est présente en avant dernière position (P_1), n'importe quel autre acide aminé pouvant occuper la position P_2 (figure 7.21). Des hydroxamates, mais aussi des nitriles possédant un motif (*Z*)-Ala- Ψ [CF=C]-Pro inhibent très efficacement la dipeptidyl peptidase DPP IV. Ces inhibiteurs fluorés sont très stables en solution aqueuse (pH 7.6), contrairement aux dipeptides analogues non fluorés (Ala-Pro-NHO-Bz(4-NO₂) ($t_{1/2}$ = 8 min.) (figure 7.21) [36].

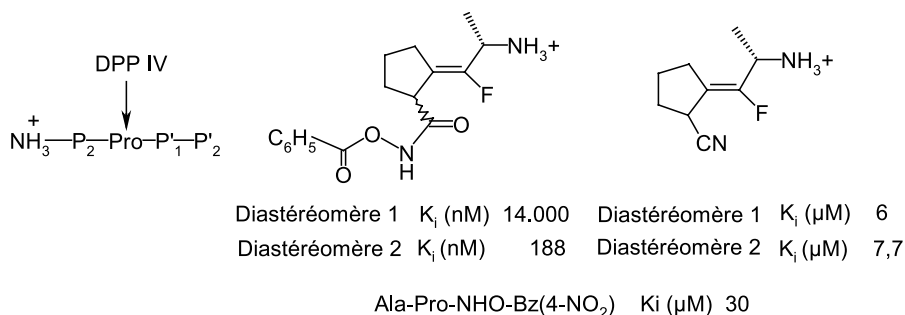


FIG. 7.21 – Inhibition de la DPP IV par des analogues de prolylamides [36].

La synthèse des hydroxamates est basée sur une oléfination de Peterson entre l' α -fluoro- α -triméthylsilyl acétate de *t*-butyle et une hydroxyméthylcyclopentanone protégée. L'introduction du groupe aminé est difficile : après la transformation en aldéhyde, c'est la formation de l'aldimine silylée avec LiHMDS, suivie de l'addition du méthyl lithium qui a permis la suite de la synthèse (figure 7.22) [6b].

7.1.3.4 Amino alcool fluorés

Le remplacement d'un groupe alkyle d'un alcool par un groupe trifluorométhyle accroît l'acidité de l'hydroxyle adjacent d'environ 3 unités de pKa. L'hydroxyle devient meilleur donneur de liaison hydrogène et moins bon accepteur (*cf.* chapitres 1 et 3). Le renforcement du caractère acide fait que les alcools trifluorométhylés sont généralement de bien meilleurs ligands que les alcools non fluorés parents. Ainsi les β -thioalkyl et β -amino alcools trifluorométhylés sont souvent de bons inhibiteurs réversibles, respectivement d'estérases et de protéases. Bien que les inhibitions soient généralement moins fortes que celles

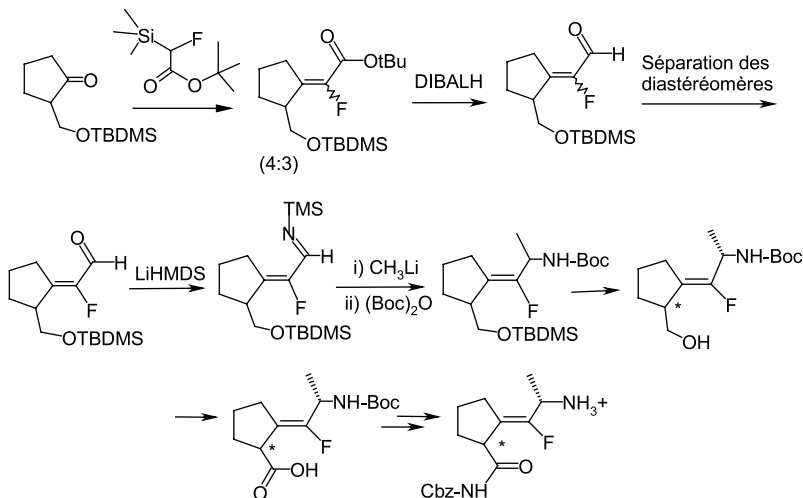


FIG. 7.22 – Préparation d'un pseudo-peptide fluoré, inhibiteur de la DPP IV [6b].

des cétones correspondantes, qui sont des analogues de l'état de transition, les alcools fluorés inhibent ces enzymes avec des constantes d'inhibition élevées (figure 7.23) [37, 38].

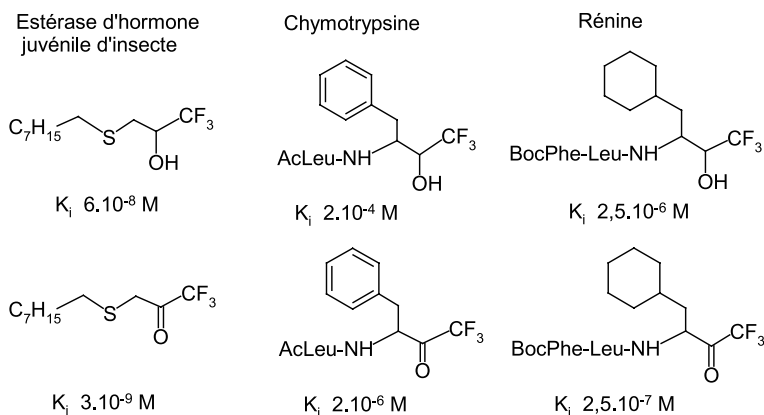


FIG. 7.23 – Inhibition d'enzymes protéolytiques par des alcools et cétones trifluorométhylés [37, 38a,b].

Dans le cas des protéases à sérines (HLE, PPE, cathepsine G) il est difficile de tirer des conclusions claires concernant l'influence des configurations relatives et absolues sur l'affinité respective des peptidyl cétones et alcools trifluorométhylés ; dans certains cas il est surprenant de constater que des alcools peuvent être de meilleurs inhibiteurs que les cétones correspondantes [6d, 39].

Des β -peptidyl alcools fluorés sont également de bons inhibiteurs d'aspartyl protéases (rénine, PR-VIH, etc.) [6e]. Ainsi les β -trifluorométhyl- β -amino-alcools, comme les trifluorométhyl isosérines, sont des unités peptidomimétiques centrales d'inhibiteurs de protéases à acide aspartique telles que la protéase du VIH [40]. Le β -amino difluoroalcool pseudo-symétrique représenté sur la figure 24 est un inhibiteur nanomolaire de la protéase du VIH ; la cétone correspondante est cependant un meilleur inhibiteur par un ordre de grandeur (*cf.* paragraphe 7.3.1.4) [41].

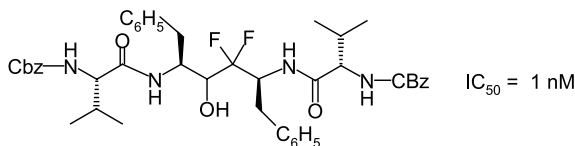


FIG. 7.24 – Inhibiteur pseudo symétrique de la protéase du VIH [41].

7.2 Déstabilisation d'intermédiaires réactionnels ou d'états de transition de processus enzymatiques par des groupes fluorés

L'aptitude des substituants fluorés à prévenir le développement d'une charge positive sur la position α a été utilisée pour ralentir ou inhiber des processus enzymatiques faisant intervenir des états de transition chargés positivement. Selon le cas, le résultat observé peut être soit le ralentissement de la réaction, soit une inhibition réversible soit l'inactivation irréversible de l'enzyme. Nous en verrons des exemples.

7.2.1 Transfert de prényle

L'étape clé de la biosynthèse des terpènes est catalysée par une famille d'enzymes, les prényltransférases, responsables de la condensation du pyrophosphate d'isopentényl (IPP) avec un autre pyrophosphate allylique qui conduit aux isoprénoides. Des études nombreuses ont été réalisées à l'aide de substrats fluorés dans le but de préciser le mécanisme des réactions mettant en jeu ces enzymes (prenyltransférase, farnésyl diphosphate synthase (FPP-Sase), farnésyltransférase (PFTase), IPP isomérase) [10a], l'hypothèse étant que la présence d'atomes de fluor devait fortement déstabiliser les états de transition cationiques, et donc ralentir un processus de type $SN1$ dans ces réactions [10a].

Comme exemple, nous citerons des études sur le transfert de prényle catalysé par la farnésyl diphosphate synthase (FPPSase) et par la farnésyltransférase (PFTase). Elles montrent bien le ralentissement de la réaction enzymatique, dû à la présence d'un substituant fluoré, et donc son caractère cationique : la vitesse de transfert du pyrophosphate d'isopentényle est réduite de plusieurs ordres de grandeur avec des analogues fluorés de substrats (figure 7.25) [6f].

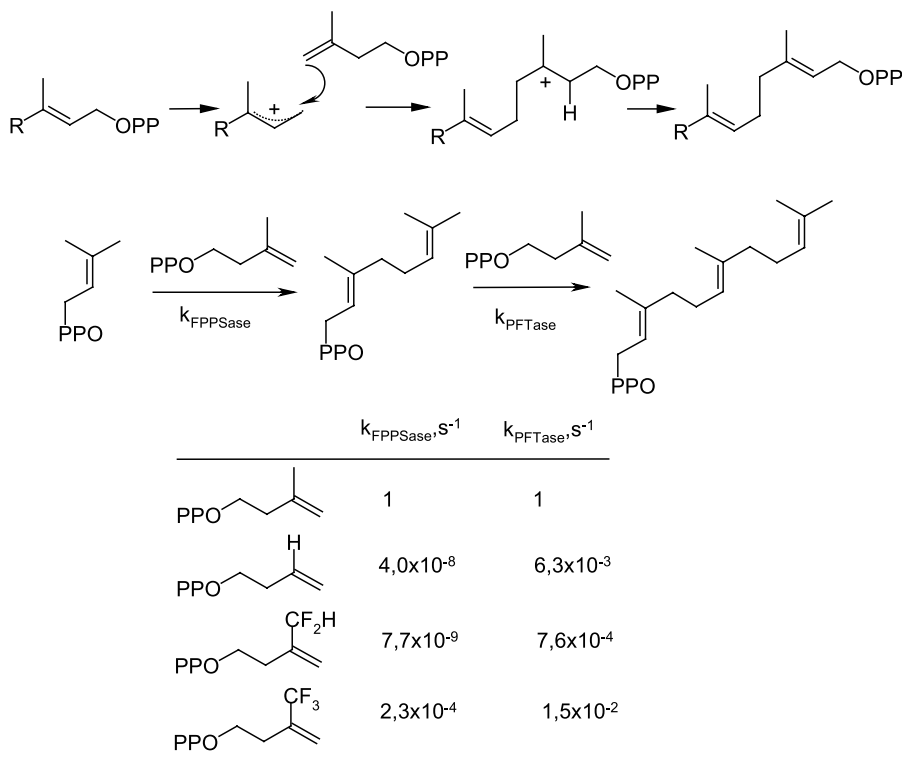


FIG. 7.25 – Vitesse relative de transfert de prényle catalysé par la FPPSase et la PFTase.

7.2.2 Inhibition de glycosidases et glycosyltransférases

Les glycosidases sont des enzymes responsables de la coupure de la liaison glycosidique dans les carbohydrates. Elles sont impliquées dans de nombreux processus biologiques. L'état de transition des réactions catalysées par les glycosidases, et les glycosyltransférases, implique un état de transition dans lequel le carbone anomérique possède un caractère alcoxycarbénium très marqué. Un tel état de transition cationique est déstabilisé par la présence d'un

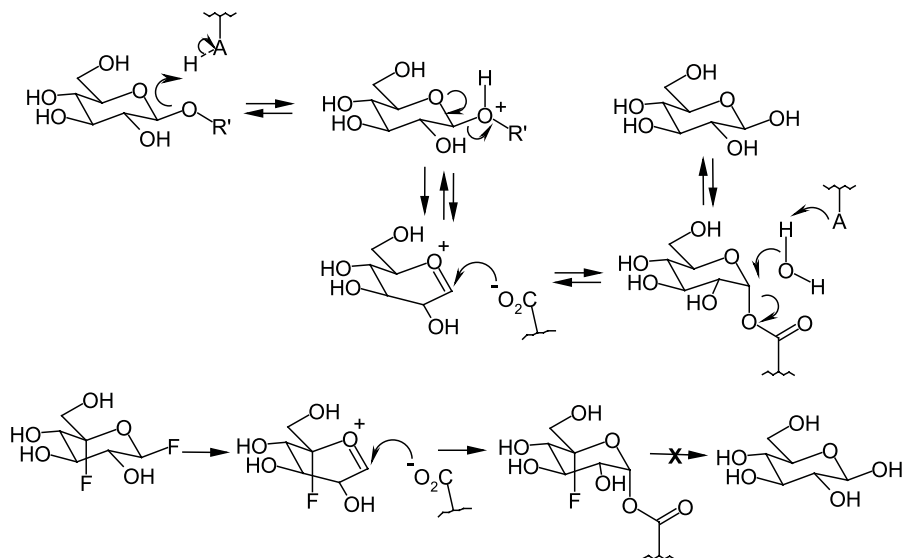


FIG. 7.26 – Coupure de la liaison glucosidique par une glycosidase avec inversion de configuration, inhibition par un fluorure de 5-fluoroglycosyle [6g].

substituant électroattracteur, tel qu'un atome de fluor en β ou un groupe trifluorométhyle en α , sa formation nécessitera une haute énergie d'activation. Cependant si le substrat possède un excellent groupe partant, la formation d'un intermédiaire lié à l'enzyme est possible. Mais la liaison formée n'est alors plus assez labile pour se rompre dans un deuxième temps. En effet, le carboxylate d'un aspartate de l'enzyme devient un moins bon groupe partant du fait de la présence du substituant fluoré (figure 7.26) [6g]. Ceci conduit à l'accumulation de l'intermédiaire et à l'inactivation temporaire de l'enzyme. Selon sa localisation, le substituant fluoré aura un effet plus ou moins important sur la force de la liaison glycosidique formée avec l'enzyme : l'analogue fluoré du substrat se comportera comme un substrat, un substrat lent, un inhibiteur compétitif ou un inactivateur irréversible [6, 426g, 42].

Puisque les mécanismes de coupure de la liaison glycosidique par les α et β -glycosidases sont différents, le comportement d'un fluorosucres vis-à-vis de ces enzymes sera différent, c'est pourquoi les fluorosucres sont aussi utilisés comme sondes pour l'étude des mécanismes des glycosidases [6g, 42].

Les fucosyltransférases, des glycosyltransférases, transfèrent le fucose du GDP-fucose sur un accepteur saccharidique; ce transfert s'effectue avec inversion de la configuration du carbone anomérique. L'inhibition a été étudiée avec des substrats fluorés. Les GDP-2-fluoro-2-déoxyfucose (GDP-2F-Fucose) et GDP-6-fluoro-6-déoxyfucose (GDP-6F-fucose) sont des inhibiteurs compétitifs; les valeurs de K_i sont proches du K_M ou inférieures au K_M [43]

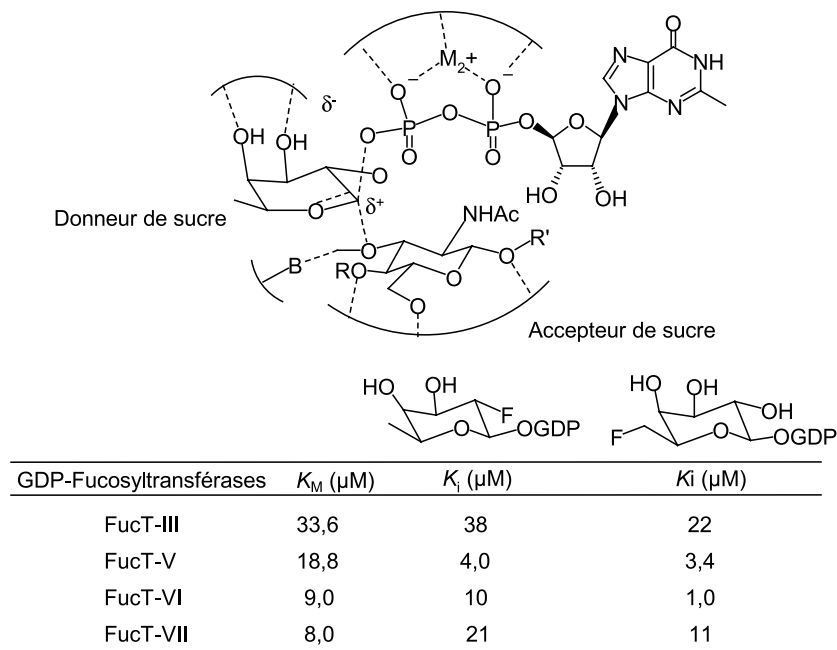


FIG. 7.27 – Mécanisme et inhibition de fucosyl transférases humaines par des fluoro GDP-fucoses [43].

(figure 7.27). Les valeurs très proches des K_i des GDP-2F-fucose et GDP-6F-fucose, montrent que les atomes de fluor en 2 et en 6, équidistants de l'oxygène du cycle, ne gênent pas l'approche et ont des effets électroniques comparables [43]. Des résultats similaires ont été obtenus avec la sialyltransférase et la β -galactosyltransférase [43].

7.2.3 Inhibition de l'UDP-GlcNAc éolpyruvyl transférase (MurZ)

L'UDP-GlcNAc éolpyruvyl transférase (MurZ) catalyse la réaction du phosphate d'éol pyruvate avec l'UDP-GlcNAc pour former le pyruvate d'éol correspondant. Cette réaction est le premier stade de la biosynthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne. Le phosphate des mono- et difluoroéol pyruvates sont des substrats de MurZ [10a,44] (figure 7.28). Les intermédiaires tétrahédriques formés après incubation de l'UDP-GlcNAc avec la MurZ en présence de fluoroéol pyruvate ne peuvent éliminer normalement l'anion phosphate puisque les ions alcoycarbéniums qui devrait en résulter seraient

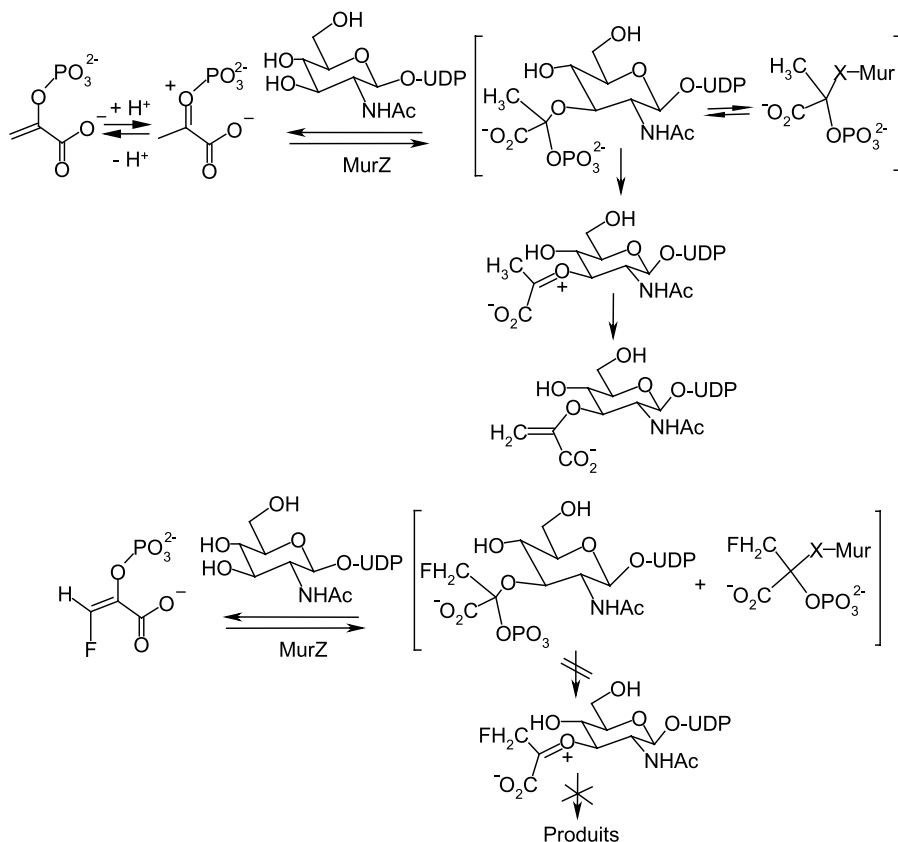


FIG. 7.28 – Inhibition de la UDP-GlcNAc énonpyruvyl transférse (MurZ) par le phosphofluoréonol pyruvate [45].

fortement déstabilisés par la présence du substituant fluoré. L'inhibition est irréversible ($K_i = 36 \mu\text{M}$). Ces adduits tétrahédriques ont été isolés. Leurs formations à partir des substrats fluorés sont beaucoup plus lentes (10^{-4}) que celles des substrats non fluorés, ce qui s'explique par la déstabilisation de l'ion oxonium par un atome de fluor, qui rend plus difficile la protonation de la double liaison [10a].

7.2.4 Enol Pyruvate Shikimate Phosphate Synthase (EPSPS)

L'enol pyruvate shikimate 3-phosphate synthase (EPSPS) est l'enzyme qui catalyse la condensation du shikimate 3-phosphate avec le phosphoenol pyruvate. Le difluorophosphonate, analogue du phosphoenol pyruvate inhibe irréversiblement l'EPSPS. Le mécanisme de l'inhibition par

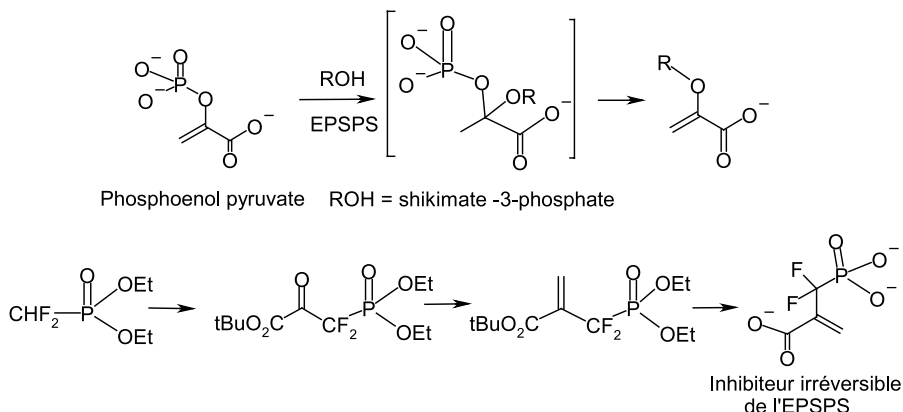


FIG. 7.29 – Inhibition de la EPSP synthase et synthèse du 2-difluorophosphonométhyl acrylate.

le difluorophosphonate est similaire à celui de l'inhibition de la MurZ (figure 7.29) [44, 45b, 88].

7.3 Inhibiteurs analogues de l'état de transition : cétones di- et trifluorométhylées

Rendu très électrophile par le substituant électroattracteur CF_3 , le groupe carbonyle des cétones trifluorométhylées est réactif vis-à-vis de nucléophiles [46]. Ainsi l'entité nucléophile catalytique d'une enzyme, telle que l'hydroxyle d'une sérine, peut s'additionner sur le carbonyle activé en donnant un intermédiaire tétraédrique stable, qui mime l'état de transition de la réaction d'hydrolyse (*cf.* chapitre 3). Bien que cette addition soit réversible, l'inhibition est généralement temps-dépendante du fait de la grande affinité de l'intermédiaire tétraédrique pour l'enzyme, et également du temps nécessaire à l'établissement des équilibres qui y conduisent (slow- et/ou tight-binding inhibition). Dans le cas des enzymes à sérine, ce mécanisme a été clairement démontré par les structures rayons X des adduits tétraédriques avec l'enzyme et par les données obtenues par RMN du fluor.

Sans revenir sur les aspects fondamentaux (*cf.* chapitre 3), nous illustrerons ici cette approche avec des exemples d'inhibition d'estérases et de protéases de types différents par des di- et trifluorométhyl cétones. Nous verrons également que d'une manière surprenante, les trifluorométhyl cétones ne sont généralement pas de bons inhibiteurs des cystéines protéases.

7.3.1 Enzymes à sérine

7.3.1.1 Acétylcholinestérase (ACh)

L'acétylcholinestérase (AChE) est une sérine estérase qui hydrolyse l'acétylcholine (ACh) ; Ce neuromédiateur, impliqué dans la transmission de l'influx nerveux, est soupçonné de jouer un rôle important dans des maladies dégénératives du système nerveux central. Les cétones trifluorométhylées se sont révélées être des inhibiteurs extrêmement puissants de l'AChE (figure 7.30) [47]. L'optimisation de la structure des inhibiteurs a montré que des groupements encombrants non chargés, *t*-butyl ou TMS, sont d'excellents mimes du groupement triméthylammonium : curieusement, l'absence de charge n'a pas d'effet défavorable important sur l'affinité. La présence d'un noyau aromatique a permis d'obtenir des inhibiteurs femtomolaires. Cette très forte affinité s'explique par la rigidité conformationnelle apportée par le noyau qui mime la conformation *anti* de la chaîne carbonée du substrat [48]. La *zifrosilone* (MDL-73745) a fait l'objet d'un développement préclinique pour le traitement de la maladie d'Alzheimer [49].

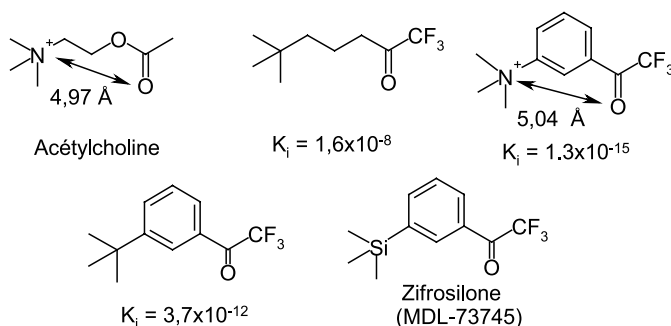


FIG. 7.30 – Cétones fluorées inhibitrices de l'acétylcholinestérase.

7.3.1.2 Estérase de l'hormone juvénile d'insecte

De très nombreux travaux ont été consacrés à l'inhibition des estérases d'hormones juvéniles d'insectes dans le but de contrôler les populations d'insectes en empêchant leurs métamorphoses [50]. Parmi les innombrables cétones trifluorométhylées synthétisées, les composés thioalkylés dérivés de la trifluoroacétone se sont révélés les plus actifs ; très curieusement, les alcools correspondant sont également d'excellents inhibiteurs [51]. Les trifluorométhyl cétones sont également des inhibiteurs d'autres estérases d'insectes : des estérases d'antennes (figure 7.31) [52], des estérases impliquées dans la libération de phéromones [53], enzymes dont l'inhibition peut également être intéressante sur le plan phytosanitaire.

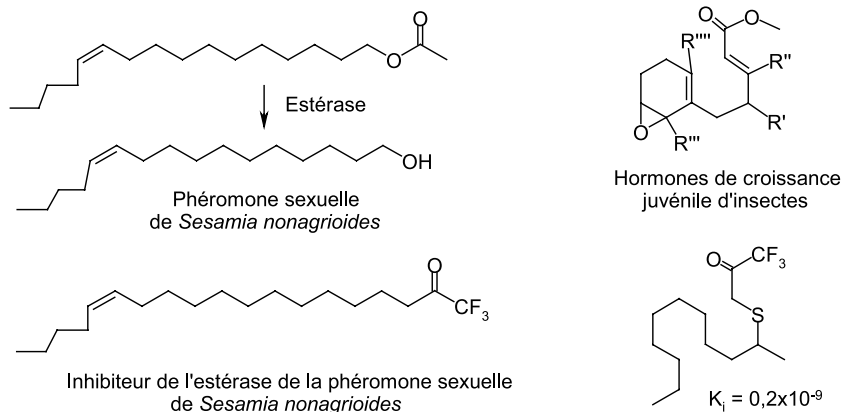


FIG. 7.31 – Inhibition d'estérases d'insectes.

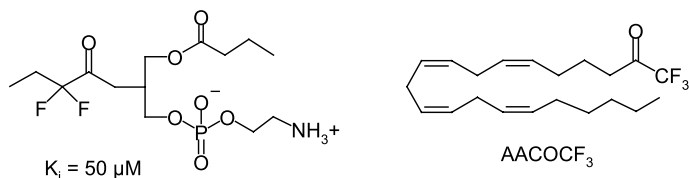
Des calculs *ab initio* ont été effectués pour évaluer la facilité d'hydratation et les densités de charge du carbonyle de fluorocétone inhibitrices de carboxyestérases. Les valeurs sont généralement en bonne corrélation avec l'activité inhibitrice. Dans le cas des trifluorométhyl cétones α -thioalkylées, la possibilité d'une liaison hydrogène entre l'atome de soufre et l'hydroxyle du *gem*-diol a été suggérée sur la base de données cristallographiques d'hydrates de cétones. Cependant cette hypothèse reste à prouver comme explication du fort pouvoir inhibiteur des composés α -thioalkylés, comparé à celui des cétones non-thioalkylées [54].

Les α -thioalkyl trifluorométhyl cétones sont également des inhibiteurs sélectifs de carboxyestérases de mammifères, enzymes qui interviennent dans les processus de détoxification par le foie [55].

Si les α -thioalkyl trifluoroacétone sont très facilement accessibles à partir de la bromotrifluoroacétone par substitution avec un thiolate, l'accès aux autres trifluorométhyl cétones a nécessité des progrès méthodologiques de synthèse [56]. Citons en particulier l'excellente méthode basée sur l'addition d'un alkyl lithium, généré *in situ* à partir de *t*-BuLi et d'un iodure d'alkyle, sur le trifluoroacétate d'éthyle [57].

7.3.1.3 Phospholipase A₂

La phospholipase A₂ qui catalyse la libération de l'acide arachidonique, précurseur de la cascade arachidonique, à partir du pool des phospholipides membranaires, constitue une cible thérapeutique évidente. Bien qu'il ne soit pas encore certain que la phospholipase A₂ soit une enzyme à sérine [58], nous la traiterons dans ce paragraphe. L'introduction d'un groupe CF₂ dans un analogue cétonique d'un phospholipide augmente de 300 fois le pouvoir

FIG. 7.32 – Inhibiteurs fluorés de la phospholipase A₂.

inhibiteur ($K_i = 50 \mu\text{M}$) (figure 7.32) [59]. La trifluorométhyl cétone dérivée de l'acide arachidonique s'est révélée un inhibiteur nettement plus puissant que le précédent [60a]. Généralement les inhibitions observées avec les cétones CF₂Cl et C₂F₅ sont plus faibles, ce qui corrèle avec la moindre aptitude à l'hydratation de ces composés, probablement pour des raisons stériques [60b].

7.3.1.4 Protéases à sérine

a) Elastase leucocytaire humaine (HLE)

L'inhibition de protéases à sérine par les peptidyl cétones fluorées a fait l'objet de larges développements en chimie médicinale [61, 62]. Les travaux fondateurs de Abeles [47] ont montré l'efficacité de l'approche et précisé les déterminants cinétiques de l'inhibition, en particulier sur l' α -chymotrypsine [63]. L'élastase leucocytaire humaine (HLE), une enzyme impliquée dans les phénomènes inflammatoires tels que l'emphysème pulmonaire et l'arthrite rhumatoïde, a été une cible privilégiée [62]. L'enchaînement Val-Pro-Val-CF₃ donne les meilleurs résultats tant pour l'inhibition que pour la sélectivité et permet l'obtention d'inhibiteurs nanomolaires. D'autres modifications structurales ont conduit à des composés possédant, de surcroît, une bonne disponibilité par voie orale (figure 7.33) [62].

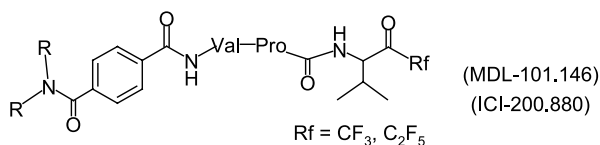


FIG. 7.33 – Exemples d'inhibiteurs de la HLE.

Les trifluorométhyl cétones sont également des inhibiteurs puissants des protéases de la famille de la trypsine (trypsine, thrombine, enzymes de la coagulation du sang) [64, 65].

b) Chymase

D'une manière similaire, des difluorométhylène cétones sont des inhibiteurs, plus puissants et plus sélectifs que les trifluorométhyl cétones correspondantes, de la chymase cardiaque humaine, une protéase à sérine de la famille de la chymotrypsine qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II. Grâce à l'aménagement du site P₃, ces inhibiteurs possèdent une grande spécificité pour cette protéase vis-à-vis de l' α chymotrypsine. La substitution de la valine en P₁ par un acide glutamique accroît d'une manière spectaculaire (un facteur 10⁴) cette sélectivité (figure 7.34) [66].

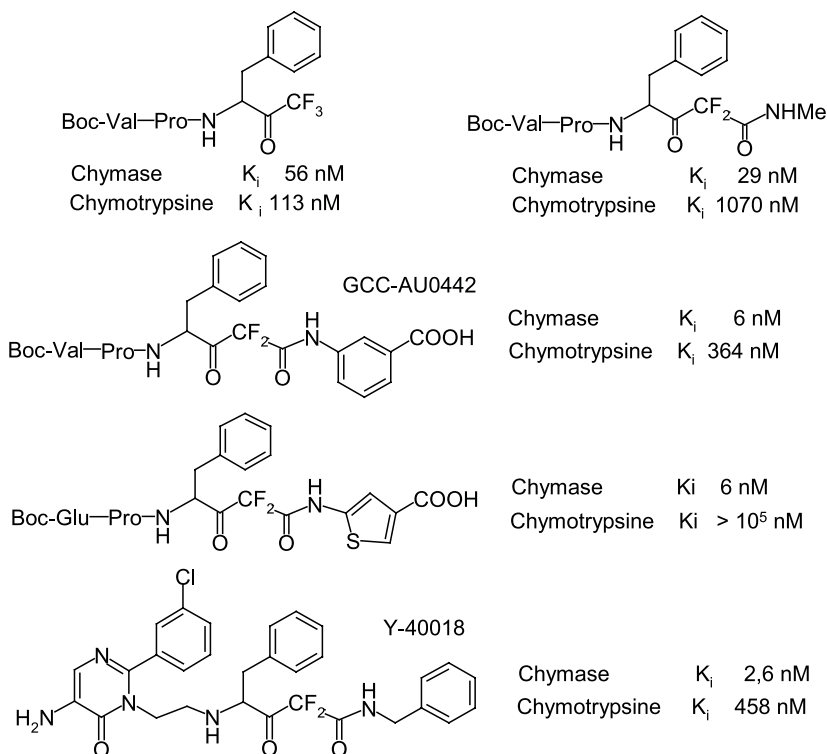


FIG. 7.34 – Inhibition de la chymase cardiaque humaine.

c) Inhibition de la protéase du cytomégalo virus humain (HCMV)

Le cytomégalo virus est un virus herpétique largement répandu, il est entre autre responsable d'infections opportunistes en cas de déficiences du système immunitaire. Les cétones fluorées sont de bons inhibiteurs de cette

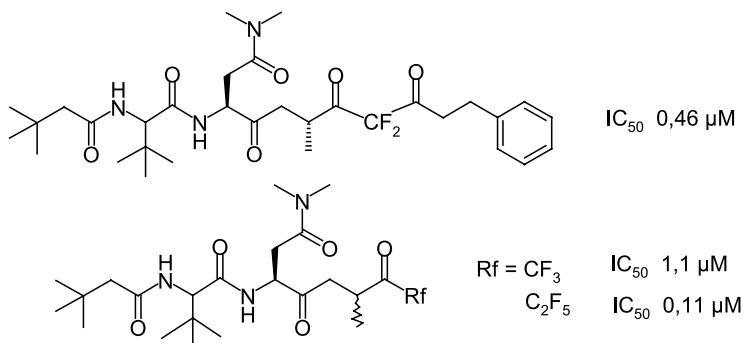


FIG. 7.35 – Inhibition de la protéase du cytomégavirus humain [67].

protéase. Une pentafluorocétone s'est révélée être l'inhibiteur le plus efficace (sub-micromolaire) et le plus sélectif (figure 7.35) [67].

7.3.2 Inhibition d'aspartyl protéases

L'inhibition des aspartyl protéases a donné lieu à un nombre considérable d'études du fait de l'importance thérapeutique d'enzymes telles que la rénine ou la protéase du VIH. Les peptidyl fluorocétones ont occupé une place importante dans ces recherches. Il faut noter que dans le cas des protéases aspartiques, le concept d'analogue de l'état de transition diffère légèrement de celui invoqué avec les protéases à sérine, puisque le nucléophile catalytique n'est pas une fonction nucléophile de l'enzyme mais une molécule d'eau chélatée par les deux acides aspartiques du site actif (figure 7.36). L'état de transition tétraédrique (ou l'intermédiaire tétraédrique formé avec l'inhibiteur) n'est donc pas lié d'une façon covalente à l'enzyme comme dans le cas des protéases à sérine. C'est l'oxyanion de l'hydrate de la fluorocétone qui mime l'état de transition tétraédrique de l'hydrolyse de la liaison peptidique. Pour cette raison, des alcools, si l'hydroxyle est suffisamment acide (comme dans un alcool α -fluoroalkylé), pourront également mimer l'état de transition et être inhibiteurs. Ceci explique que les peptidyl fluoroalcools soient d'excellents inhibiteurs d'aspartyl protéases, mais il est vrai que dans ce cas la distinction entre analogue de substrat et analogue de l'état de transition devient ténue.

Des α -peptidyl perfluoroalkyl cétones, β -peptidyl- α -trifluorométhyl alcools, difluorostatones et difluorostatines de structures variées ont été synthétisés et évalués comme inhibiteurs de protéases à acide aspartique (figure 7.37).

7.3.2.1 Inhibition de la rénine

Dans le cadre de recherche sur le traitement de l'hypertension un nombre relativement important d'inhibiteurs nanomolaires de la rénine, contenant le

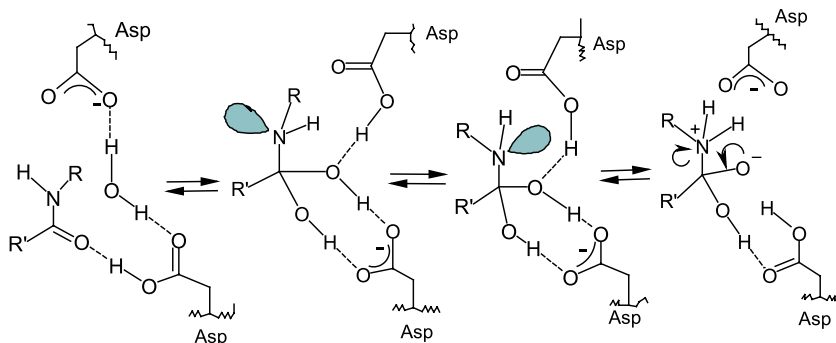


FIG. 7.36 – Mécanisme catalytique des protéases aspartiques.

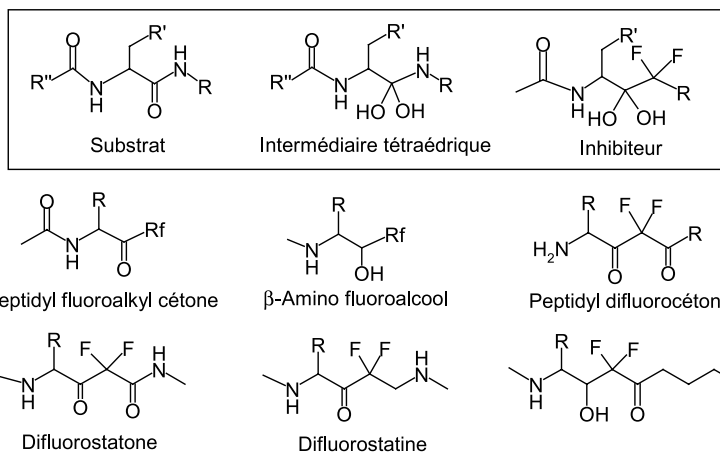


FIG. 7.37 – Inhibition d'aspartyl protéases par des inhibiteurs fluorés.

motif fluorocétone ou fluoroalcool ont été préparés. Certains de ces inhibiteurs sont très sélectifs et dotés d'une bonne solubilité dans l'eau (figure 7.38). Une famille de peptidyl fluororalkyl cétones présente des valeurs d'inhibition troublantes et inexplicées, avec des gains d'affinité de deux ordres de grandeur avec l'augmentation de la longueur de la chaîne fluorée en passant de CF_3 à C_3F_7 (figure 7.38) [6e, 68].

7.3.2.2 Inhibition de la protéase du VIH

Malgré leur puissance et leur sélectivité, les inhibiteurs de rénine n'ont pu devenir des médicaments; cependant l'énorme masse de connaissances acquises dans ce domaine a permis des avancées rapides pour la recherche

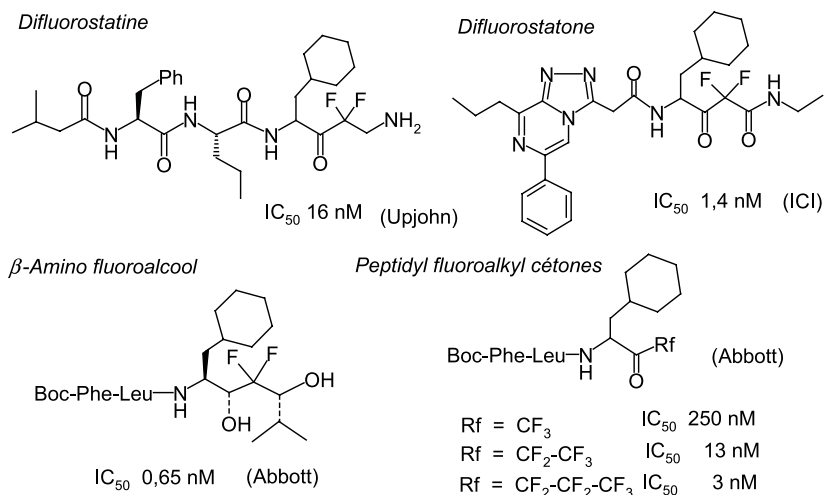


FIG. 7.38 – Exemples d'inhibiteurs fluorés de la rénine.

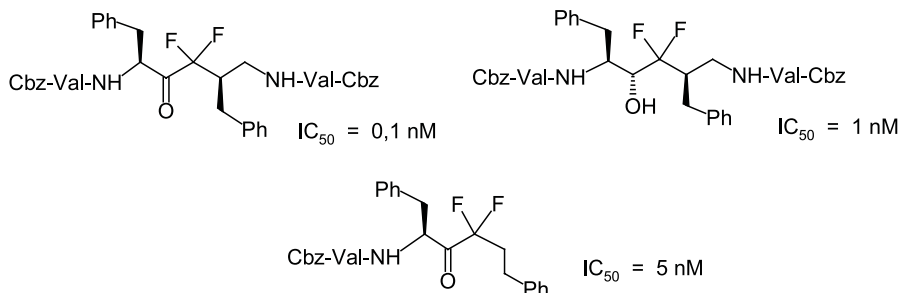
d'inhibiteurs d'autres protéases à acide aspartique, telle que la protéase du VIH. Ces avancées ont abouti à des progrès déterminants dans la chimiothérapie du SIDA et au renversement des pronostics vitaux [69]. Dans ce cadre, les cétones fluorées ont été d'excellents candidats médicaments.

La protéase du VIH est un homodimère de symétrie C₂ qui coupe spécifiquement la polyprotéine précurseur en protéines nécessaires à la maturation du virion et à la réplication virale. Des inhibiteurs pseudo-symétriques ont été conçus sur cette base. Les difluorocétones pseudo-symétriques présentent des inhibitions sub-nanomolaires et sont actives sur des cultures de cellules infectées de lymphocytes MT-4; il faut cependant noter que des α -peptidyl fluorocétones plus simples sont également de bons inhibiteurs (figure 7.39). Les difluorostastones, développées par Merrell-Dow sont des inhibiteurs très efficaces vis-à-vis de cellules infectées [6e, 6h].

7.3.2.3 Inhibition de la γ -secrétase

Les secrétases sont des enzymes protéolytiques impliquées dans la constitution de la plaque amyloïde, associée à l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Parmi ces enzymes, la γ -secrétase, protéase à aspartate qui catalyse l'étape finale de la biosynthèse de la protéine β -amyloïde, est une cible thérapeutique importante. Le caractère inhibiteur des fluorocétones vis-à-vis de nombreuses protéases a été utilisé pour concevoir des inhibiteurs de cette enzyme. Des inhibiteurs sélectifs contenant le motif difluorocétone ont été trouvés, ce qui a permis également de déterminer le mécanisme catalytique de cette enzyme, qui demeurait inconnu (figure 7.40) [70].

Abbott



Merrell-Dow

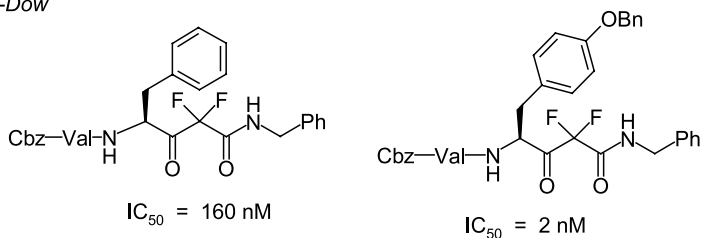
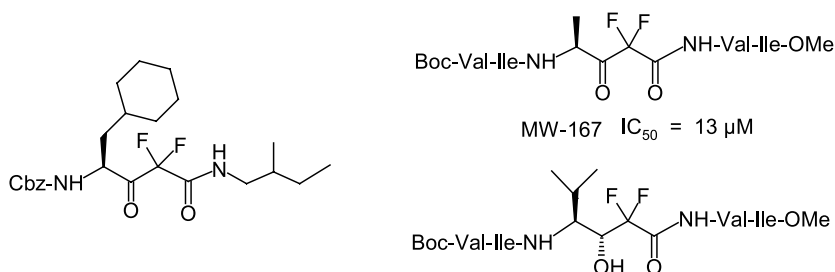


FIG. 7.39 – Inhibiteurs fluorés de la protéase du VIH.

FIG. 7.40 – Inhibiteurs fluorés de la γ -secrétase.

7.3.3 Inhibition de métalloprotéases

Les métalloprotéases à zinc peuvent être inhibées par des fluorocétones, l'inhibition résulterait de la complexation du mono-anion de la forme hydrate de la fluorocétone avec le zinc.

Ainsi les β -amido et peptidyl fluorocétones inhibent la carboxypeptidase A [71] et des métallo- β -lactamases d'origine microbienne, avec des K_i micromolaires.

L'inhibition des histones désacylases (HDAC) par des fluorocétones a été étudiée dans le cadre de nouvelles pistes pour la chimiothérapie du cancer. En effet, les HDAC sont des métalloprotéases à zinc impliquées dans l'acétylation

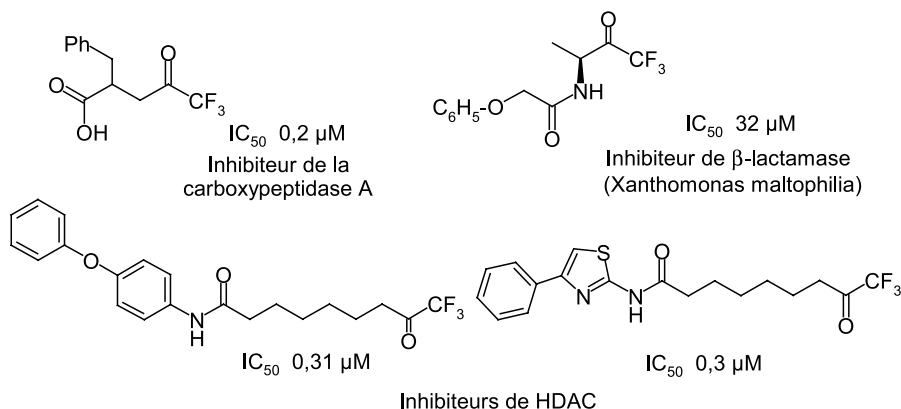


FIG. 7.41 – Inhibiteurs fluorés de métalloprotéases.

de l'histone, un processus qui intervient dans la transcription des gènes. Le pouvoir inhibiteur des fluorocétone vis-à-vis de l'HDAC est comparable à celui des inhibiteurs classiques des métalloprotéases, les hydroxamates. Ces fluorocétone présentent des activités antiprolifératives sur lignées cellulaires tumorales (figure 7.41) [72].

7.3.4 Cystéine protéases et enzymes à thiol

On pouvait *a priori* s'attendre à ce que les fluorocétone soient de bons inhibiteurs de cystéine protéases, puisque la nucléophilie du thiol d'une cystéine est plus grande que celle de l'hydroxyle d'une sérine. Des études réalisées avec la papaïne et la cathepsine B ont montré que les cétones fluorées sont des inhibiteurs réversibles de cystéine protéases (inhibition « slow-binding ») mais les pouvoirs inhibiteurs sont très modestes [73,74]. Alors que le pouvoir inhibiteur d'une trifluorométhylcétone vis-à-vis d'une sérine protéase est au moins dix fois supérieur à celui de l'aldéhyde correspondant, le pouvoir inhibiteur des aldéhydes est au moins 10^4 fois supérieur à celui des trifluorométhyl cétones dans le cas des cystéine protéases [74]. Les fluorocétone se sont ainsi révélées globalement décevantes dans l'inhibition des cystéine protéases.

Des études théoriques ont tenté de cerner les raisons de cette différence de comportement. Le calcul par des méthodes semi-empiriques (AM1, MNDO) des chaleurs de formation de la réaction d'interconversion hémithiocétal – hémicétal montrent que les hémithiocétals sont moins stables que les hémicétals correspondants d'environ 10 à 15 Kcal/mol. Ceci peut s'expliquer par des raisons stériques liées aux tailles respectives des atomes de soufre et d'oxygène, mais également par des raisons d'ordre stéréoelectronique, puisque la stabilisation apportée par l'effet anomère est *a priori* plus importante pour un composé *gem*-dihydroxylé que pour l'hémithiocétal [75]. D'autre part sur

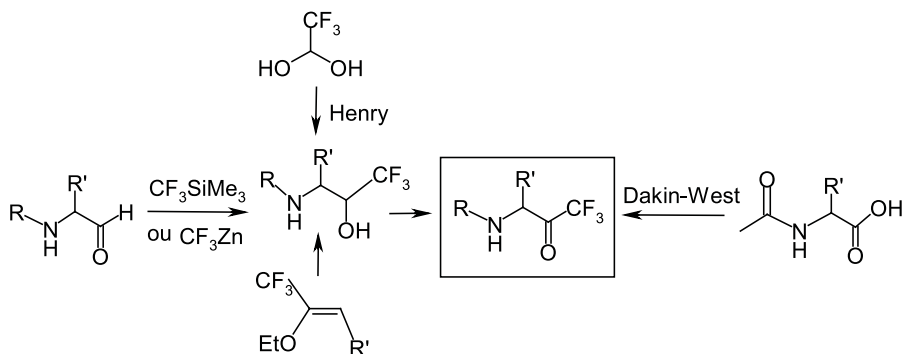


FIG. 7.43 – Principales voies de synthèse des amidotrifluorométhyl cétones.

trifluorométhylé, nécessaire dans la plupart des approches synthétiques. En effet, les couplages peptidiques pour l'aménagement des sites P₁, P₂, etc. ne peuvent pas être réalisés sur l'amino cétone, ce qui impose dans presque toutes les approches l'étape difficile de l'oxydation de l'alcool fluoré. Les dérivés de type fluorostatine résultent généralement de l'addition du réactif de Reformatsky du bromodifluoroacétate sur un aldéhyde ou un α -peptidyl aldéhyde (figure 7.43) (*cf.* chapitre 2).

7.4 Inhibiteurs basés sur le mécanisme – substrats-suicides

Ce concept d'inhibition, dont les appellations sont ambiguës, repose sur la transformation par l'enzyme d'un pseudo-substrat en une molécule réactive, capable de réagir ensuite avec cette même enzyme en formant une liaison covalente fatale pour l'activité catalytique. Il est donc essentiel que l'entité formée soit suffisamment réactive pour réagir sans avoir le temps de diffuser hors du site actif. De tels pseudo-substrats, transformés en inhibiteurs par l'enzyme elle-même, au cours de la réaction, sont communément appelés « substrats-suicides » [77].

Les entités réactives utilisées dans ce type d'approche sont souvent des espèces électrophiles de type accepteur de Michael. Elles sont facilement engendrées par un processus de β -élimination lorsque la réaction enzymatique implique le développement d'une charge négative en β d'un groupe partant. La présence d'un groupe électroattracteur est nécessaire à la fois pour faciliter le développement de charge négative en α (hydrogène plus acide), et pour que la double liaison issue de la β -élimination forme un système conjugué réactif. L'entité électrophile ainsi générée doit être capable de réagir avec une entité nucléophile du site catalytique de l'enzyme, cette alkylation conduit généralement à l'inactivation irréversible de l'enzyme. D'abord développé pour

l'inhibition d'enzymes à phosphate de pyridoxal, ce concept a été également mis en œuvre pour l'inhibition d'autres types d'enzymes telles que des enzymes flavine dépendantes (monoamine oxydases), des réductases (nucléoside phosphate réductases) ou même des protéases.

L'efficacité de l'inhibition par un substrat suicide dépend de la sélectivité de l'addition de l'entité électrophile sur un site nucléophile catalytique, et non sur les nombreux autres sites nucléophiles présents. Les facteurs conduisant à un manque de sélectivité sont la réactivité insuffisante de l'entité électrophile – une demi-vie trop longue s'accompagne de la diffusion de l'espèce réactive hors du site actif – et la distance trop grande entre l'électrophile et le nucléophile du site actif de l'enzyme.

Les composés fluorés occupent une place très importante dans ce type d'approche. Leur intérêt repose sur le fait qu'ils subissent facilement, lorsque qu'un groupe électroattracteur est présent en β des réactions de β -élimination avec le départ d'ion fluorure, alors qu'ils sont peu électrophiles, et donc stables en milieu protique ou nucléophile. C'est un avantage décisif par rapport aux dérivés chlorés ou bromés, beaucoup plus réactifs, qui sont instables ou qui conduisent à des alkylations non spécifiques dans des conditions physiologiques. De plus, dans le cas de pseudo-substrats di- et trifluorométhylés, la réactivité de l'accepteur de Michael formé est largement augmentée par la présence d'atomes de fluor sur la double liaison conjuguée.

7.4.1 Inhibition d'enzymes à phosphate de pyridoxal

Parmi les nombreuses enzymes utilisant le phosphate de pyridoxal (PLP) comme co-facteur [7b], les amino-acide racémases, les amino-acide décarboxylases (acides aminés aromatiques, ornithine, acide glutamique, etc.), les aminotransférases (γ -aminobutyrate transaminase [78], etc.) ont constitué les principales cibles dans la recherche de substrats-suicides fluorés (figure 7.43). Les laboratoires pharmaceutiques ont joué un rôle très actif dans ces recherches qui paraissaient prometteuses, vu l'importance sur le plan physiologique du contrôle du métabolisme des acides aminés et des neuroamines.

La première étape du processus enzymatique pour ces enzymes est la transaldimination de la base de Schiff lysine-PLP par l'acide aminé. L'arrachement du proton en α de l'acide aminé fluoré s'accompagne de l'élimination d'un atome de fluor du groupe CX_2F et conduit à une espèce quinonique très réactive, qui peut réagir avec une entité nucléophile de l'enzyme, comme la lysine du site actif (figure 7.44) [7b, 79].

Des études très détaillées ont été réalisées sur l'inhibition de l'alanine racémase par les fluoroalanines, cette enzyme bactérienne catalyse la racémisation de l'alanine pour fournir la *D*-alanine nécessaire à la synthèse de la paroi bactérienne. Elles ont montré l'intervention de processus plus complexes que celui représenté figure 7.43. Dans le cas de monofluoroalanine, la lysine-38 du site actif peut également attaquer la base de Schiff PLP-aminoacrylate résultant

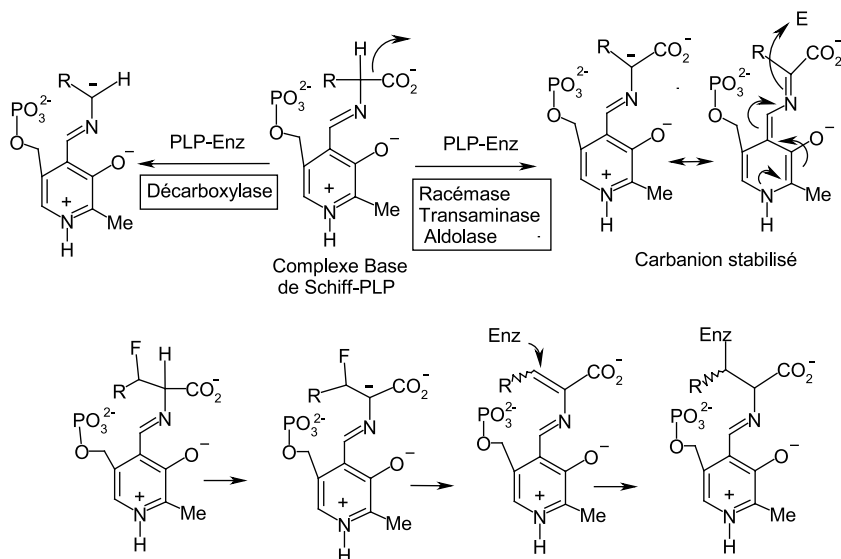


FIG. 7.44 – Inhibition d'enzymes phosphate de pyridoxal dépendantes par un acide aminé fluoré.

de l'élimination de l'atome de fluor par une deuxième voie (la voie *b*). Ce processus (voie *b*) a été confirmé après dénaturation de l'enzyme, par l'isolement et l'identification du composé d'alkylation (figure 7.45) [80].

Les processus d'inhibition peuvent dépendre fortement du nombre d'atomes de fluor présents. Ainsi alors que la monofluoroalanine et la trifluoroalanine sont des inhibiteurs de l'alanine racémase, la difluoroalanine est un bon substrat de cette enzyme, car l'adduit formé avec l'enzyme s'hydrolyse dans le milieu et l'enzyme est régénérée (figure 7.46). En revanche, la difluoroornithine est un bon inhibiteur de l'ornithine décarboxylase [81].

L'ornithine décarboxylase catalyse la conversion de l'ornithine en putrescine qui, comme les autres polyamines, est impliquée dans les phénomènes de régulation du développement cellulaire. L'inhibition de cette enzyme a été un enjeu important en chimie médicinale et la difluoroornithine s'est révélée être un excellent inhibiteur *in vitro* [82]. Bien que le développement de ce composé en chimiothérapie du cancer n'ait pas abouti, il est actuellement, et ce en dépit d'une biodisponibilité très médiocre, le meilleur traitement disponible de la maladie du sommeil (trypanosomiase) (*cf.* chapitre 8) [83]. La préparation de la difluoroornithine (*eflornithine*) est décrite dans les chapitres 4 et 8.

7.4.2 Inhibition des monoamine oxydases

Les monoamine oxydases (MAO) sont des enzymes membranaires mitochondriales, flavine dépendantes, responsables de la désamination oxydante

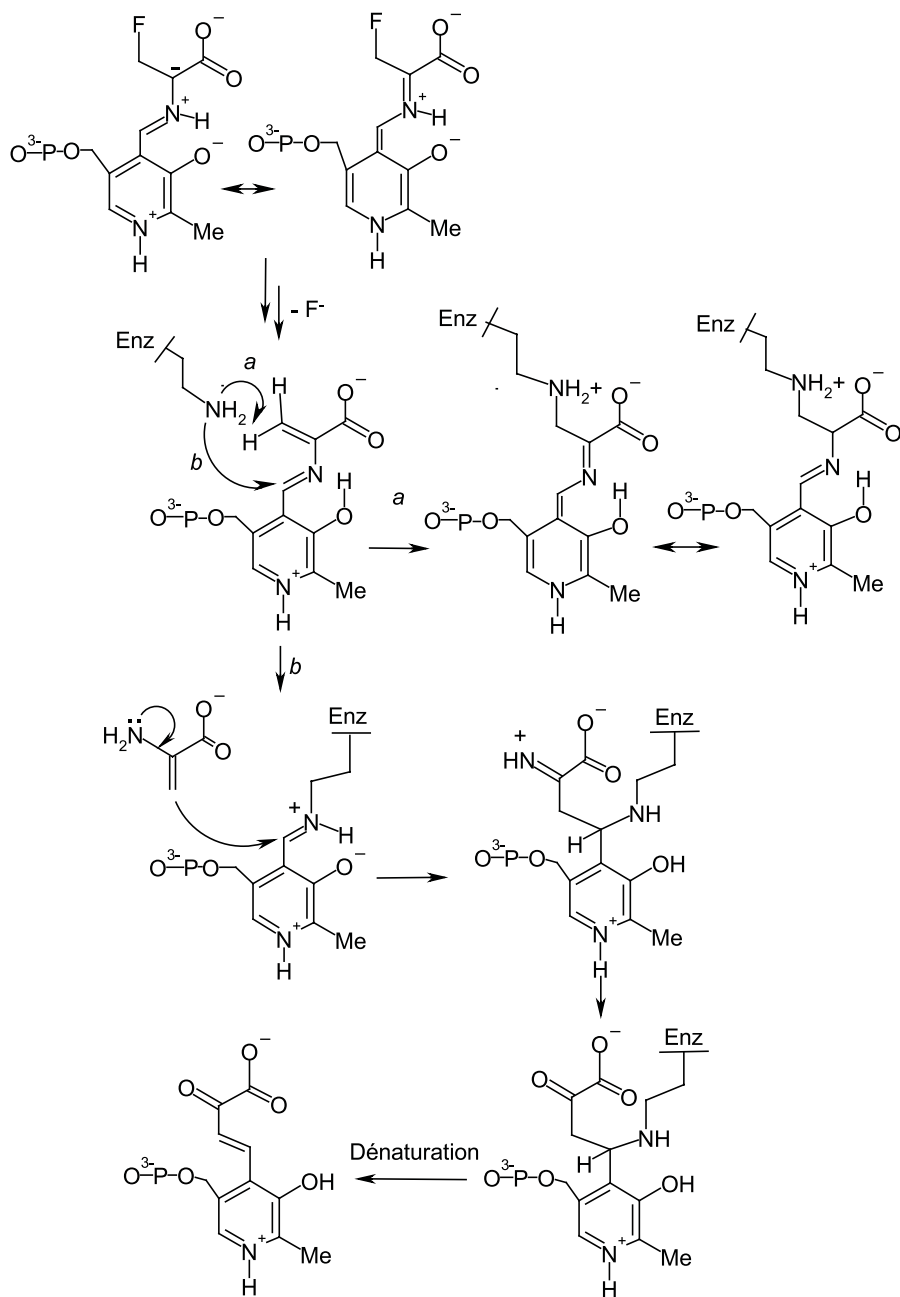


FIG. 7.45 – Inhibition de l'alanine racémase par la monofluoroalanine.

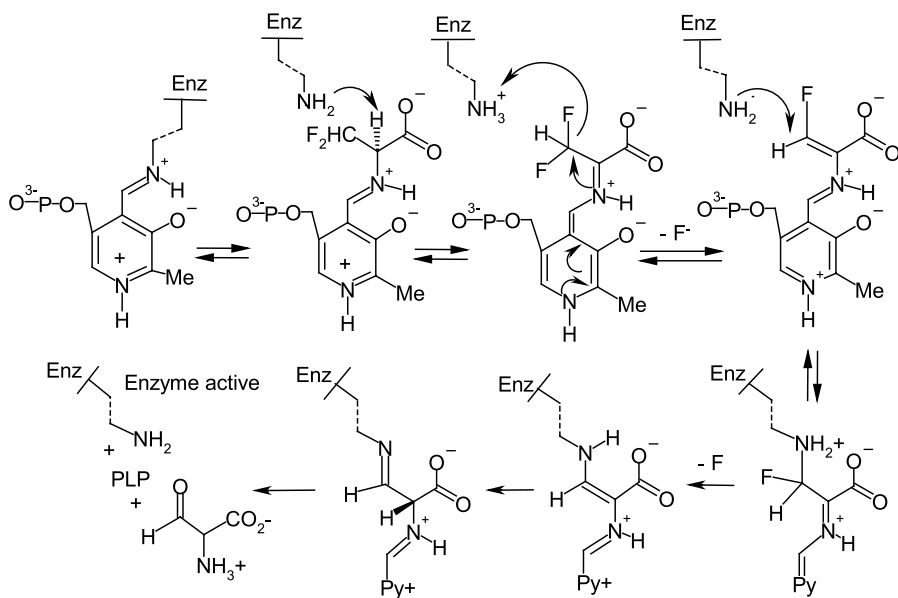


FIG. 7.46 – Difluoroalanine substrat de l'alanine racémase.

d'un grand nombre d'amines endogènes et exogènes (norépinéphrine, sérotonine, dopamine, etc.). Les MAO A et B participent à leur régulation aussi bien dans le cerveau que dans d'autres organes. L'importance du rôle physiologique de ces amines, en particulier dans le système nerveux central, a suscité des recherches basées sur la notion de substrats-suicides sur l'inhibition de leur catabolisme pour en augmenter les concentrations synaptiques.

Les amines propargyliques, les cyclopropylamines et les fluoroallylamine sont des inhibiteurs puissants et irréversibles des MAO. L'oxydation par l'enzyme conduit à une entité très réactive sur laquelle peut additionner un nucléophile de l'enzyme ou du cofacteur (figure 7.47).

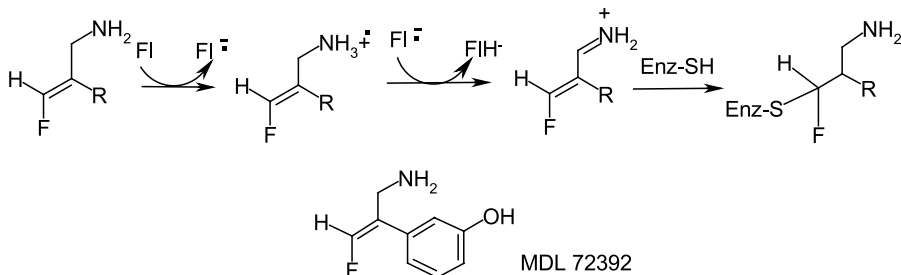
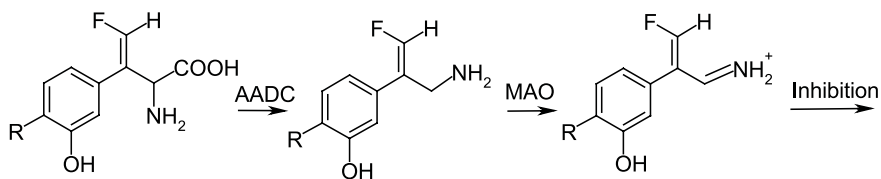


FIG. 7.47 – Mécanisme postulé pour l'inhibition des MAO par les amines fluoro allyliques.

Sachant que les neuroamines sont biosynthétisées dans le système nerveux central par décarboxylation des acides aminés correspondants, par les amino-acides décarboxylases (AAOC) présentes dans les terminaisons nerveuses, l'inhibition de ces enzymes a été une cible importante. L'hypothèse de travail était qu'un acide aminé précurseur d'une β -fluorométhylène amine pouvait être utilisé comme pro-inhibiteur. Si cet acide aminé fluoré est substrat des amino-acide décarboxylases, il sera transformé *in situ* en une β -fluorométhylène amine, qui est un inhibiteur irréversible des MAO (figure 7.48) [84].



AAOC : Amino acide décarboxylase; MAO : Monoamine oxydase

	Vitesse relative de décarboxylation en amine allylique. ^a	Inhibition des MAO				Sélectivité pour le type A
		Type A $t_{1/2}$ (min.)	K_i (M)	Type B $t_{1/2}$ (min.)	K_i (M)	
 MDL 72394	54	2	1×10^{-7}	15	1×10^{-7}	10
	20	5	5×10^{-5}	5	$2,5 \times 10^{-4}$	5

^a % relatif à la vitesse de décarboxylation de la *L*-dopa en dopamine.

FIG. 7.48 – Représentation schématique de l'inhibition des MAO par des β -fluorométhylènes tyrosines [86].

Les études ont surtout concerné les dérivés de la tyrosine, étant données les implications importantes de la *L*-DOPA dans le traitement de la maladie de Parkinson. L'hypothèse s'est trouvée vérifiée : les β -fluorométhylényltyrosines ne sont pas substrats des MAO mais sont reconnues par les AAOC et décarboxylées en amines fluoroallyliques, qui effectivement inhibent les MAO A et B [85, 86].

7.4.3 D-Ala-D-Ala dipeptidase (VanX)

Cette amino dipeptidase à zinc, responsable de la dégradation du dipeptide D-Ala-D-Ala, est associée à la résistance de haut niveau à la vancomycine. Son inhibition irréversible a été réalisée avec un substrat suicide dipeptidique. Ce composé est reconnu comme substrat par l'enzyme, il subit l'hydrolyse enzymatique en donnant la D-Ala et un hémithioaminal qui se décompose spontanément en *p*-difluorométhyl thiophénol. Ce dernier perd très rapidement un anion fluorure pour conduire à la fluorométhylène thioquinone (figure 7.49). Cet électrophile est suffisamment réactif pour additionner un nucléophile du site actif de l'enzyme. Tous les critères requis pour une inhibition basée sur le mécanisme sont remplis : inhibition irréversible et temps-dépendante, adduit covalent et stoechiométrique, entité réactive issue d'une réaction catalysée par l'enzyme, temps de vie suffisamment court pour réagir sans diffuser hors du site actif de l'enzyme [87].

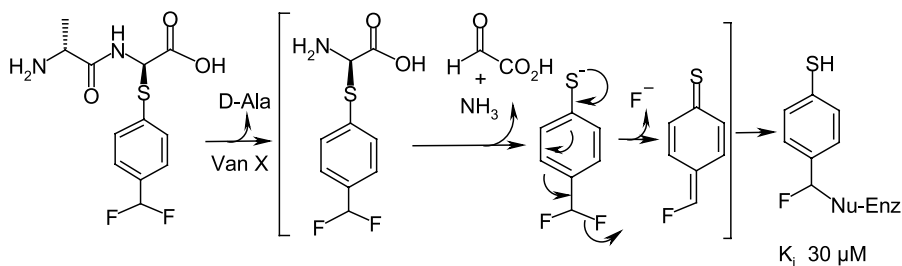


FIG. 7.49 – Inhibition basée sur le mécanisme de VanX [87].

7.4.4 Inhibition de la ribonucléotide diphosphate réductase

La ribonucléotide diphosphate réductase (RDPR) catalyse l'étape déterminante de la biosynthèse du DNA, la conversion des nucléotides en déoxynucléotides. Son inhibition constitue donc une cible intéressante pour les thérapies antivirales ou antitumorales. Le mécanisme de réduction d'un nucléotide par la RDPR est complexe et implique l'arrachement d'un hydrogène 3' par le radical soufré, généré à partir de la cystéine 439 par un radical tyrosyle de la seconde sous-unité. Après élimination de l'hydroxyle en 2' sous forme d'une molécule d'eau et la réduction du radical α -cétonique par les cystéines 225 et 462, un transfert de l'hydrogène H_a vers le radical déoxynucléotide conduit au produit et régénère le radical soufré (figure 7.50).

Des fluorométhylènes déoxycytidines ont été conçues comme bioprécurseurs d'inhibiteurs de la RDPR. Ils sont phosphorylés *in vivo* par la déoxycytidine kinase. Parmi ces composés, le MDL 101731 s'est révélé être un excellent inhibiteur irréversible de diverses RDPRs. Il a été montré que l'enzyme

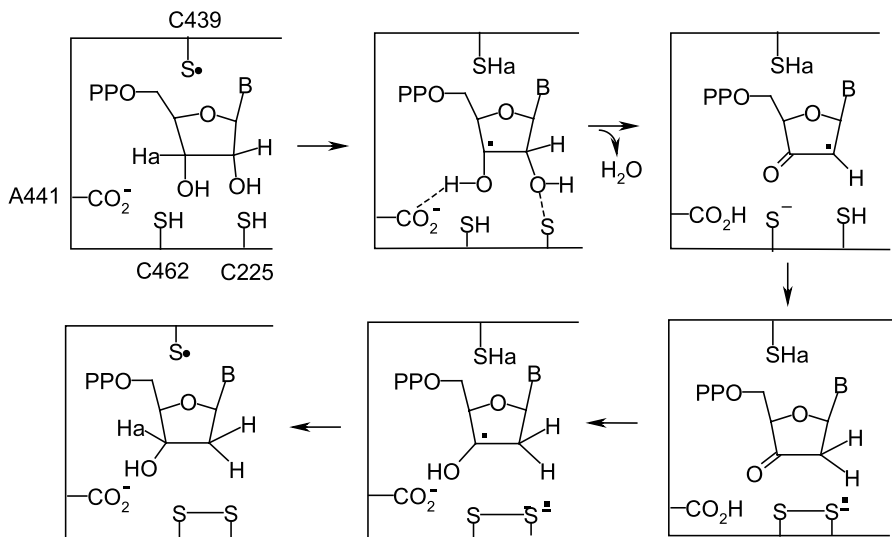


FIG. 7.50 – Mécanisme de réduction par la RDPR [6i].

subit un marquage covalent (figure 7.51) [6i]. Ce composé, la *tezacitabine* (MDL 101731) possède une activité antiproliférative importante vis-à-vis de lignées cellulaires tumorales ; il est actuellement en phase II pour le traitement de tumeurs solides [6i].

7.4.5 Inhibition de la S-adénosylhomocystéine hydrolase (SAH hydrolase)

La *S*-adénosylméthionine (SAM) est un donneur de groupe méthyle dans de nombreuses méthylation biologiques, elle est d'abord transformée en *S*-adénosylhomocystéine (SAH), puis en adénosine et en homocystéine par la SAH hydrolase.

La SAH produite par la SAH hydrolase régule en retour les méthylases qui la génèrent. La SAH hydrolase, en régulant le taux de SAH, contrôle donc indirectement le potentiel de méthylation. C'est pourquoi, les inhibiteurs de la SAH hydrolase peuvent présenter une activité antivirale, ils permettent l'accumulation de SAH, ce qui inhibe la méthylation des ARN messagers nécessaires à la réplication virale.

Des inhibiteurs irréversibles de la SAH hydrolase ont été conçus en se basant sur une approche relativement voisine de celle empruntée pour le MDL-101731 [89]. Le mécanisme postulé d'addition/élimination d'un nucléophile de l'enzyme sur l'accepteur de Michael a cependant été remis en cause : c'est l'hydrolyse du fluorure vinylique en aldéhyde qui est responsable de l'inhibition irréversible (figure 7.52) [90].

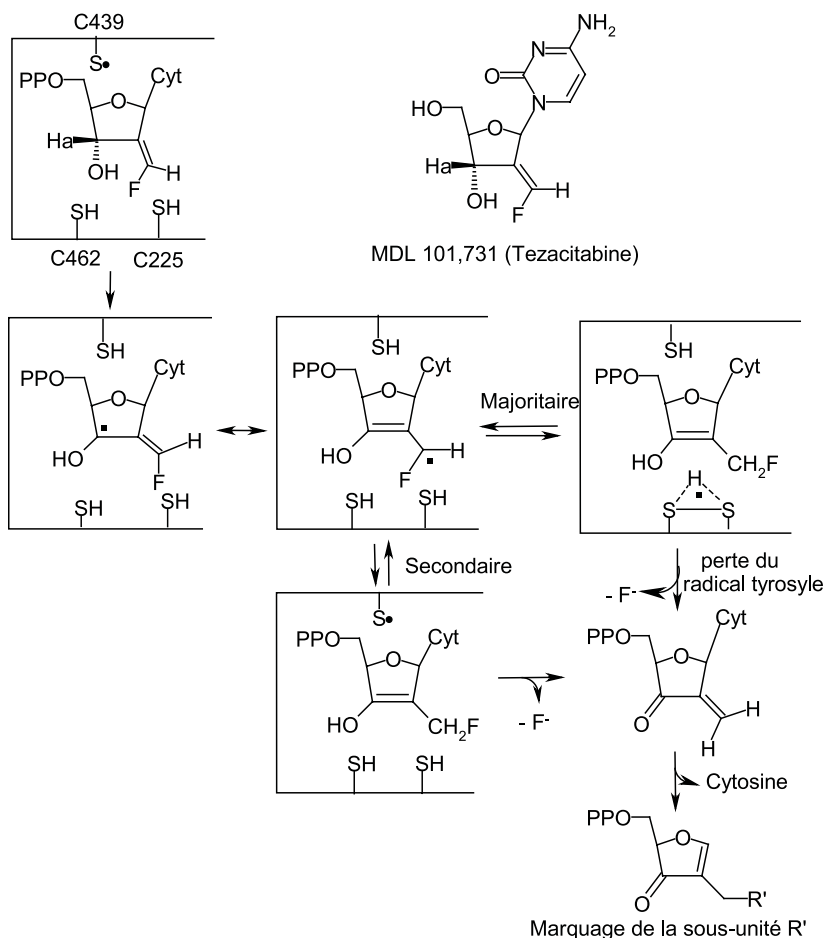


FIG. 7.51 – Mécanisme de l'inactivation de la RDPR par le MDL 101731 (tezacitabine).

7.4.6 Inhibition de la cytidine-5'-diphosphate-D-glucose 4,6-déshydratase (CDP D-glucose 4,6-déshydratase)

Cette enzyme catalyse la transformation, en plusieurs étapes, du cytidine-5'-diphosphate-D-glucose en cytidine-5'-diphosphate-6-threo-D-glycero-4-hexulose (figure 7.53). Ces réactions mettent en jeu le transfert d'un hydrogène du carbone 4 au carbone 6 de la molécule de glucose,

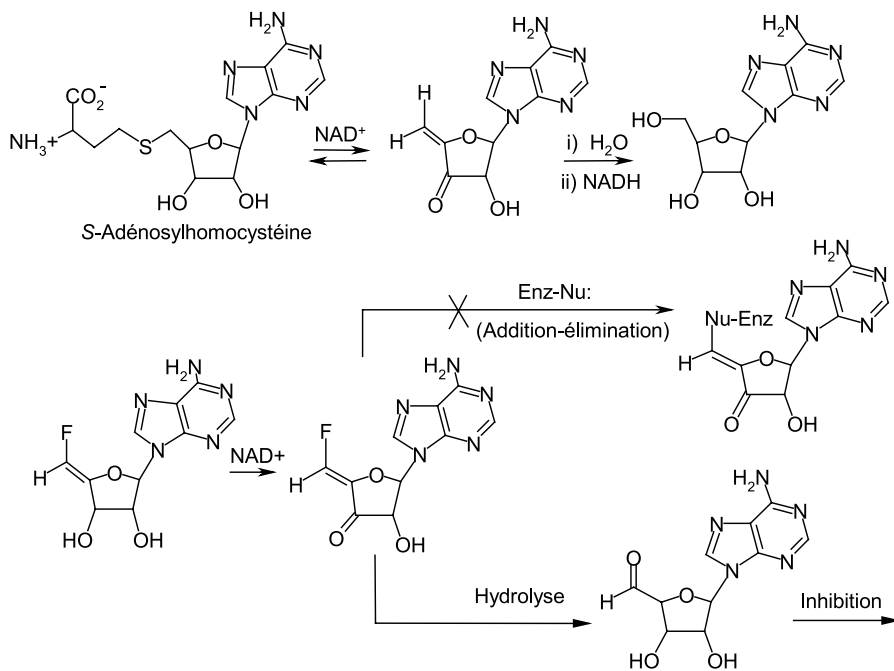


FIG. 7.52 – Inhibition de la SAH hydrolase.

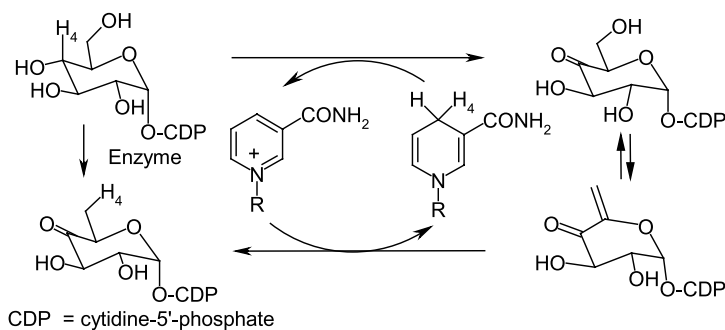
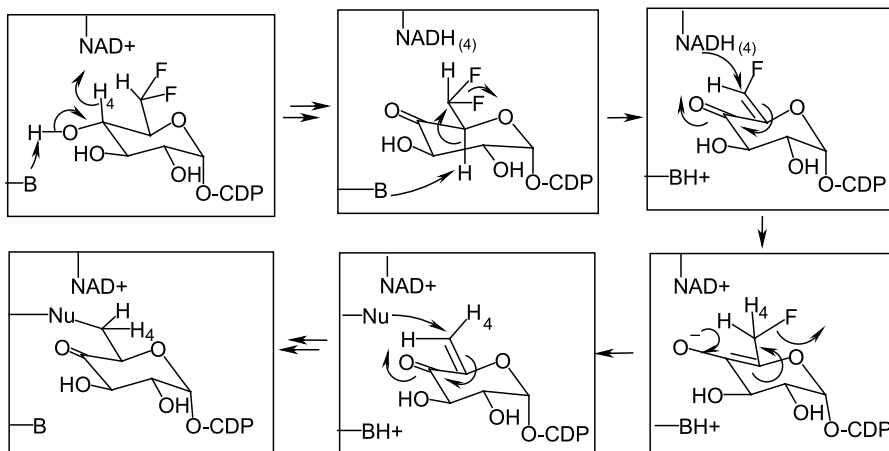


FIG. 7.53 – Réaction de la CDP-D-glucose-4,6-déshydratase.

via le complexe substrat/NAD⁺. Les 6,6-difluoro-6-déoxy-glucoses sont des inhibiteurs irréversibles de cette enzyme. L'alkylation de la protéine résulte de l'addition d'un nucléophile de l'enzyme sur l'accepteur de Michael résultant de l'élimination des atomes de fluor comme le démontre la caractérisation de l'adduit covalent entre le difluoroglucose et l'enzyme (figure 7.54) [91].



Adduit : m/z 40825 $\pm$ 2
(enzyme native : 40280 $\pm$ 5)

FIG. 7.54 – Inhibition de la CDP-D-glucose-4,6-déshydratase par un 6-déoxy-6,6-difluoroglucose [91].

7.4.7 Autres inhibiteurs irréversibles

Nous citerons pour mémoire les composés fluorés qui agissent en tant qu'agents phosphorylants ou acylants, tels que des phosphonofluoridates (marqueurs d'affinité) [92], des fluorophosphates d'acyle, comme le fluorophosphate de l'acide arachidonique, inhibiteur la phospholipase A₂ [93], ou des agents alkylants comme les monofluorométhyl peptidylcétones, inhibiteurs de sérine et surtout de cystéine protéases [94]. La réactivité moindre des monofluorométhylcétones constitue un avantage du point de vue de la sélectivité et de la toxicité : elles sont plus stables en milieu physiologique ce qui peut limiter les alkylations non spécifiques, source de toxicité [95].

7.5 Inhibiteurs fluorés dont le mécanisme d'action n'est pas élucidé

7.5.1 Inhibition de la stéroïde C₁₇₍₂₀₎ lyase

La stéroïde C₁₇₍₂₀₎ lyase est une enzyme impliquée dans la biosynthèse de l'androsténone et de la déshydroépiandrosterone respectivement à partir de la progestérone et de la prégnénolone. C'est une cible thérapeutique potentielle pour le traitement du cancer de la prostate et des cancers du sein hormono-dépendants, puisque les androgènes et les oestrogènes sont nécessaires à la croissance tumorale.

La conception des inhibiteurs de la stéroïde $C_{17(20)}$ lyase repose sur l'utilisation d'un fluorure vinylique susceptible de mimer l'intermédiaire énolique postulé dans le premier stade de la réaction enzymatique, l'hydroxylation en C-17. Ces fluorures vinyliques sont de bons inhibiteurs mais d'une façon inattendue, l'inhibition est temps-dépendante, ce qui suggère un mécanisme d'inhibition différent de celui attendu pour un analogue de l'état de transition, qui implique de plus de très forte affinités (figure 7.55) [96].

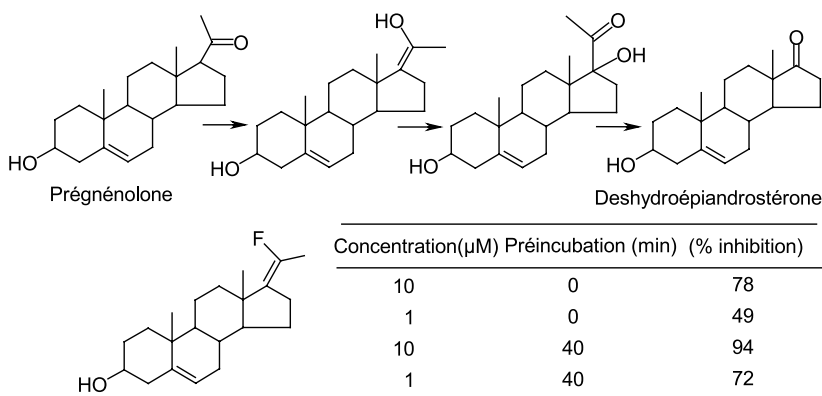


FIG. 7.55 – Inhibition de la stéroïde $C_{17(20)}$ lyase par des fluorures vinyliques.

7.5.2 Phosphatidylinositol phospholipase C (PI-PLC)

La coupure hydrolytique par la phospholipase C (PI-PLC) du *myo*-inositol-1,2-phosphate cyclique (cIP) en C-2 est plus rapide que la coupure en C-1. Un monofluorophosphonate cyclique a été conçu comme analogue de substrat stable pour inhiber cette enzyme. De plus, l'atome de fluor pouvait éventuellement stabiliser l'état de transition pentacoordonné de l'hydrolyse du phosphate cyclique par la PI-PLC. Ce fluorophosphonate pourrait donc se comporter à la fois comme un analogue de substrat et comme un analogue de l'état de transition. Le fluorophosphonate est bien un inhibiteur, mais d'une façon surprenante, ce n'est pas l'étape d'hydrolyse du phosphate cyclique qui est inhibée, mais sa formation, la première étape de la réaction : le mécanisme de l'inhibition reste inconnu (figure 7.56) [97].

7.5.3 Inhibition de la protéine de transfert des esters de cholestéryle (CEPT)

La protéine de transfert des esters de cholestéryle (CETP) est une glycoprotéine plasmatique qui joue un rôle important dans le contrôle des taux circulants de cholestérol haute et basse densité (LDH et CHD). C'est une cible

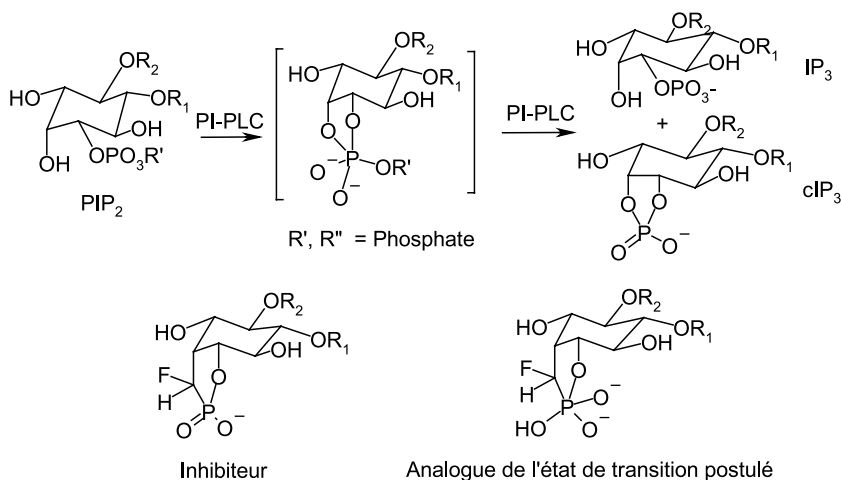


FIG. 7.56 – Inhibition de phospholipase C spécifique du phosphatidyl inositol.

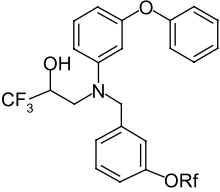
thérapeutique dans la prévention des pathologies vasculaires coronariennes. L'enzyme semble posséder une cystéine catalytique mais ni sa structure, ni son mécanisme ne sont connus [98].

Les trifluorométhyl-3-amino-2-propanols sont des inhibiteurs puissants (*sub*-micromolaires), et réversibles de la CEPT dans le plasma humain. La réversibilité de l'inhibition semblerait indiquer que l'inhibiteur fonctionne en tant qu'analogue de substrat (figure 7.57). Trois facteurs importants pour le gain d'affinité méritent d'être soulignés : i) le remplacement du propyle par un trifluorométhyle (affinité $\times 30$), ii) la configuration (*R*) de l'hydroxyle (affinité $\times 40$), iii) la présence d'un substituant fluoroalkoxylé sur le troisième noyau aromatique (affinité $\times 40$) [99].

7.5.4 β -Fluoro polyamines : inhibiteurs de la biosynthèse des polyamines

Le métabolisme des polyamines a une action directe sur la prolifération cellulaire et constitue une cible thérapeutique pour la conception d'agents antitumoraux. Cependant, l'inhibition de l'ornithine décarboxylase (ODC) par des inhibiteurs spécifiques n'annule pas complètement l'activité ODC du fait de l'existence d'autres voies de biosynthèse (SAM-DC) : ces voies sont elles-mêmes régulées par les polyamines.

L'aminopropylation de la spermidine en spermine par la spermine synthase (SPM synthase) est favorisée par une plus grande basicité (facilité de la protonation) des azotes N-1 et N-4, et par une faible basicité de l'azote N-8 du groupe butylamino terminal (protonation plus difficile) qui favorise l'affinité du substrat pour l'enzyme [100]. Les fluorospermidines pouvaient donc

	IC ₅₀ (μM) in buffer	IC ₅₀ (μM) in plasma
		
Rf = 3-OCF ₃	1,0	40
3-OCH ₃	5	>200
3-OCF ₂ CF ₂ H	0,014	5,6
3-C(CF ₃) ₂ OH	0,42	4,9

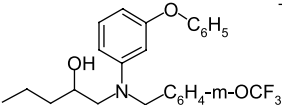
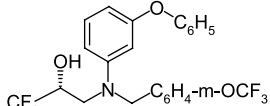
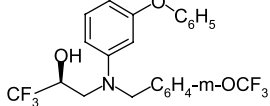
	IC ₅₀ (μM) in buffer	IC ₅₀ (μM) in plasma
	3,6	
	0,02	0,6
	0,8	20

FIG. 7.57 – Inhibition de la protéine de transfert des esters de cholestéryl (CETP) par des amino alcools fluorés.

apparaître comme des inhibiteurs potentiels de la SPM synthase puisque la présence d'atomes de fluor en β d'un groupe aminé fait décroître la basicité de l'amine : la valeur du pKa de l'amine N-4 est diminuée de 2,7 unités dans le cas des dérivés 6,6-difluorospermidine, et de 3,17 unités dans le cas de la 7,7-difluorospermidine (figure 7.58) [101]. Alors que la 2,2-difluorospermidine n'est pas substrat de la SPM synthase, et que la 6,6-difluorospermidine est un mauvais substrat et est sans effet sur la synthèse cellulaire de la spermine. En revanche, la 7,7-difluorospermidine est un excellent substrat de la SPM synthase, meilleur que le substrat naturel. Convertie en 6,6-difluorospermine, la 7,7-difluorospermidine réduit de 90 % la transformation cellulaire de la spermidine en spermine. C'est donc un inhibiteur puissant de la synthèse de la spermine aussi bien en culture cellulaire qu'*in vivo* [101].

7.5.5 Inhibition de la biosynthèse du cholestérol

Des trifluorométhyl cétones et alcools dérivés du squalène ont été préparés dans l'objectif d'inhiber la squalène époxycyclase. Cette importante enzyme régulatrice de la biosynthèse du cholestérol possède une cystéine dans son site actif. Bien que ces composés se soient révélés être de bons inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol, le mécanisme d'action s'est révélé tout autre. En effet, ils n'inhibent pas l'époxycyclase, mais sont en fait substrats de cette enzyme. C'est la répression de l'expression de l'HMG-CoA réductase qui est responsable de l'inhibition de la biosynthèse du cholestérol observée. Cette répression résulte de la régulation en retour exercée par les fluoro hydroxystérols issus de la cyclisation par la squalène époxycyclase des analogues

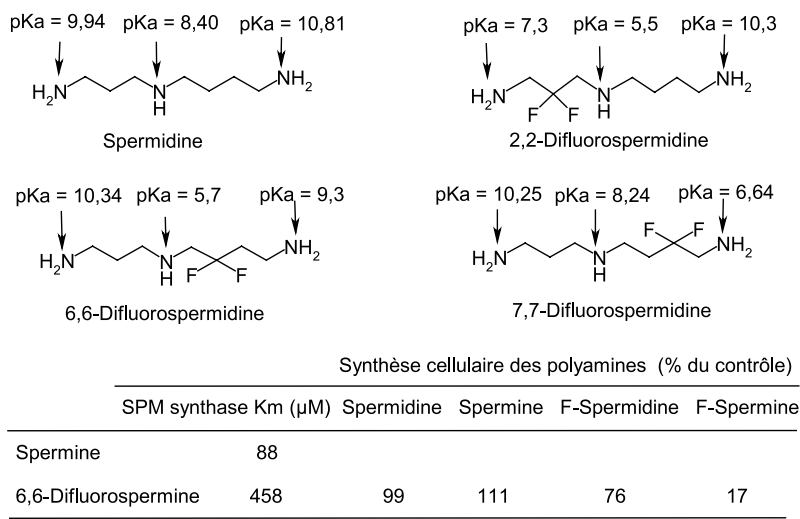


FIG. 7.58 – Inhibition de la spermine synthase (SPM synthase) par les fluorospermidine, et valeurs des pKa.

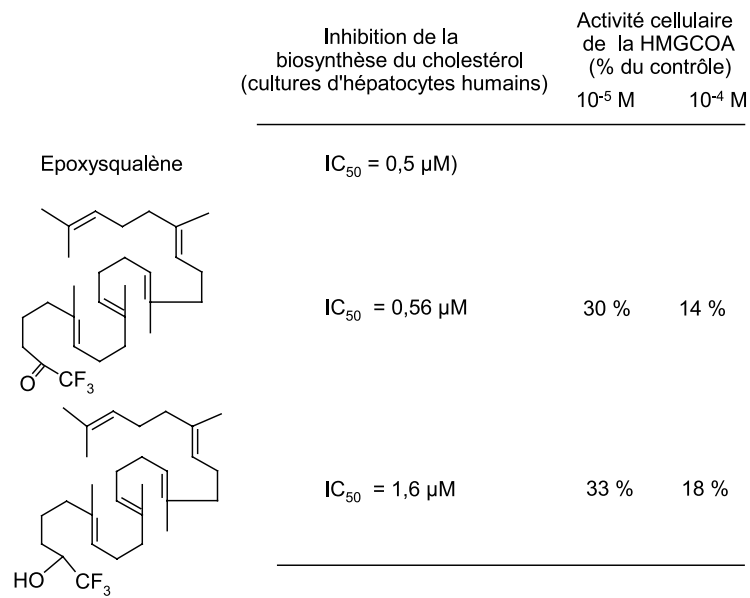


FIG. 7.59 – Inhibiteurs fluorés de la biosynthèse du cholestérol.

fluorés, cétoniques ou hydroxylés, du squalène. Ces composés en effet induisent une importante diminution de l'activité cellulaire de l'HMGCoA réductase (figure 7.59) [102].

Bibliographie

- [1] E. Kun, R.J. Dummel *Methods Enzymol.* **1969**, 13, 632.
- [2] D. O'Hagan, D.B. Harper *J. Fluorine Chem.* **1999**, 100, 127.
- [3] H. Lauble, M.C. Kennedy, M.H. Emptage, H. Beinert, C.D. Stout *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 13699.
- [4] R.Z. Eanes, E. Kun *Molecular Pharmacology* **1974**, 10, 130.
- [5] E. Kun, E. Kirsten, M.L. Sharma *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1977**, 74, 4942.
- [6] *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, I. Ojima, J.R. Mc Carthy, J.T. Welch Eds., ACS Symp. Ser. 639, Washington D.C., 1996, p. 2.
 - a) K.L. Kick, R. Filler, p. 2.
 - b) J.T. Welch, J. Lin, L.G. Boros, B. DeCorte, K. Bergmann, R. Gimi, pp. 129-142.
 - c) T. Allmendiger, E. Felder, E. Hungerbuehler, pp. 186-195.
 - d) J.P. Bégue, D. Bonnet-Delpon, pp. 59-72.
 - e) H.L. Sham, pp.184-195.
 - f) C.D. Poulter, pp. 158-168.
 - g) M. Namchuk, C. Braun, S.G. Withers, pp. 279-293.
 - h) D. Schirlin,, J.M. Rondeau, B. Podlogar, C. Tardif, C. Tarnus, V. Van Dorselaer, R. Farr, pp. 169-183.
 - i) R. McCarthy, P.S. Sunkara, D.P. Matthews, A.J. Bitonti, E.J. Jarvi, J.S. Sabol, R.J. Resvick, E.W. Huber, W.A. van der Donk, G. Yu, J.A Stubbe, pp. 246-264.
- [7] a) K.L. Kirk, in *Biochemistry of Halogenated Organic Compounds*, Vol. 9B, Plenum, N.Y., 1991, pp. 127-150.
 - b) J.E. Barrett, D.A. Maltby, D.V. Santi, P.G. Schultz *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 449.
- [8] K.T. Douglas *Chem. Ind. (London)* **1994**, 593.
- [9] L. Chen, A.M. McMillan, G.L. Verdine *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5318.
- [10] a) R. Pongdee, H.W. Liu *Bioorganic Chem.* **2004**, 32, 393.
 - b) S. Balasubramanian, G.M. Davies, J.R. Coggins, C. Abell *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8945.
- [11] J.K. Sutherland, W.J. Watkins, J.P. Bailey, A.K. Chapman, G.M. Davies *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1386.
- [12] a) C. Song, S. Jiang, G. Singh *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9069.
 - b) L. Begum, J.M. Box, M.G.B. Drew, L.M. Harwood, J.L. Humphreys, D.J. Lowes, G.A. Morris, P.R. Redon, F.M. Walker, R.C. Whitehead *Tetrahedron* **2003**, 59, 4827.
 - c) E.M.M. Bulloch, M.A. Jones, E.J. Parker, A.P. Osborne, E. Stephens, G.M. Davies, J.R. Coggins, C. Abell *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9912.
- [13] a) R.H. Rich, P.A. Bartlett *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3916.
 - b) R. Brettle, R. Cross, M. Frederickson, E. Haslam, F.S. McBeath,

- G.M. Davies *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1275.
- c) F.J. Weigert, A. Shenvi *J. Fluorine Chem.* **1994**, 66, 19.
- d) J. Leroy, N. Fischer, C. Wakselman *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1281.
- [14] M. Pirrung, J. Chen, E.G. Rowley, A.T. McPhail *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7103.
- [15] X. Li, S.M. Singh, V. Luu-The, J. Côté, S. Laplante, F. Labrie *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 55.
- [16] M. Frederickson, J.R. Coggins, C. Abell *Chem. Commun.* **2002**, 1886.
- [17] a) D.J.A. Schedler, D.C. Baker *Carbohydrat. Res.* **2004**, 339, 1585.
b) H.X. Zhai, P.S. Lei, J.C. Morris, K. Mensa-Wilmot, T.Y. Shen *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7403.
- [18] a) G.M. Blackburn, D.L. Jakemen, A.J. Ivory, M.P. Williamson *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 2573.
b) G.M. Blackburn *Chem. Ind. (London)* **1981**, 134.
- [19] D.B. Berkowitz, M. Bose *J. Fluorine Chem.* **2001**, **112**, 13.
- [20] T.R. Burke Jr, H.K. Kole, P.P. Roller *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994**, 204, 129.
- [21] H. Chen, L.N. Cong, Y. Li, Z.J. Yao, L. Wu, Z.Y. Zhang, T.R. Burke Jr, M.J. Quon *Biochemistry* **1999**, 38, 384.
- [22] S.R. Eaton, W.L. Cody, A.M. Doherty, D.R. Holland, R.L. Panek, G.H. Lu, T.K. Dahring, D.R. Rose *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4329.
- [23] C.C. Kotoris, W. Wen, A. Lough, S.D. Taylor *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1271.
- [24] T.R. Burke Jr, B. Ye, X. Yan, S. Wang, Z. Zia, L. Chen, Z.Y. Zhang, D. Barford *Biochemistry* **1996**, 35, 15989.
- [25] S. Halazy, A. Ehrhard, C. Danzin *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 315.
- [26] S. Halazy, A. Ehrhard, A. Eggenpiller, V. Berges-Gross, C. Danzin *Tetrahedron* **1996**, 51, 177.
- [27] J. McHarg, J.A. Littlechild *J. Pharm. Pharmacol.* **1996**, 48, 201.
- [28] a) D.L. Jakeman, A.J. Ivory, M.P. Williamson, G.M. Blackburn *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4439.
b) J. Lapierre, V. Ahmed, M.J. Chen, M. Ispahany, J.G. Guillemette, S.D. Taylor *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 151.
- [29] a) J. Nieschalk, D. O'Hagan *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 719.
b) J. Nieschalk, A.S. Batsanov, D. O'Hagan, J.A.K. Howard *Tetrahedron* **1996**, 52, 165.
- [30] a) Y. Xu, G.D. Prestwich *Org. Lett.* **2002**, 4, 4021.
b) Y. Xu, G.D. Prestwich *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7158.
c) Y. Xu, G.D. Prestwich *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5320.
d) Y. Xu, L. Qian, A.V. Pontsler, T.M. McIntyre, G.D. Prestwich *Tetrahedron* **2004**, 60, 43.
e) Y. Xu, M. Tanaka, H. Arai, J. Aokiand, G.D. Prestwich *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 14, 5323.

- [31] A.V. Shipitsin, L.S. Victorova, E.A. Shirokova, N.B. Dyatkina, L.E. Goryunova, R.S. Beabealashvili, C.J. Hamilton, S.R. Roberts, A. Krayevsky *J. Chem. Soc. Perkin 1* **2002**, 1039.
- [32] D.B. Berkowitz, M. Eggen Q. Shen, R.K. Shoemaker *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4666.
- [33] Y. Higashimoto, S. Saito, X.H. Tong, A. Hong, K. Sakaguchi, E. Appella, C.W. Anderson *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 23199.
- [34] P. Vogel *Chimia* **2001**, 55, 359.
- [35] a) J.S. Houlton, W.B. Motherwell, B.C. Ross, M.J. Tozer, D.J. Williams, A.M.Z. Slawin *Tetrahedron* **1993**, 49, 8087.
b) T.F. Herpin, W.B. Motherwell, M.J. Tozer *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 2269.
c) T.F. Herpin, W.B. Motherwell, B.P. Roberts, S. Roland, J.M. Weibel *Tetrahedron* **1997**, 53, 15085.
- [36] a) J. Lin, P.J. Toscano, J.T. Welch *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1998**, 95, 14020.
b) K. Zhao, D.S. Lim, T. Funaki, J.T. Welch *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 207.
- [37] B. Imperali, R.H. Abeles *Biochemistry* **1986**, 25, 3760.
- [38] a) D.V. Patel, K. Rielly-Gauvin, D.E. Ryono *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4665.
b) R.H. Linderman, D.M. Graves, S. Garg, K. Venkatesh, D.D. Anspaugh, R.M. Roe *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3227.
c) D.V. Patel, K. Rielly-Gauvin, D.E. Ryono C.A. Free, S.A. Smith, E.W. Petrillo Jr *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2431.
d) H.L. Sham, H. Stein, C.A. Rempel, J. Cohen, J.J. Plattner *FEBS Lett.* **1987**, 220, 299.
e) R.A. Smith, L.J. Copp, S.L. Donnely, R. Spencer, A. Krantz *Biochemistry* **1988**, 27, 6568.
- [39] A. Amour, M. Reboud-Ravaux, E. de Rosny, J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, A. Abouabdellah, M. Le Gall *J. Pharmacy and Pharmacology*, **1998**, 50, 593.
- [40] A. Abouabdellah, J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, A. Kornilov, I. Rodrigues, Truong Thanh Thi Nga, in *Asymmetric Synthesis of Fluoro-containing molecules*, ACS Symp. Ser. 746, R.V. Ramachandran Ed., Oxford University Press, Washington D.C. 2000, pp. 84-98.
- [41] H.L. Sham, N.E. Wideburg, S.G. Spanton, W.E. Kohlbrenner, D.A. Betebenner, D.J. Kempf, D.W. Norbeck, J.J. Plattner, J.W. Erickson *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 110.
- [42] a) J.D. McCarter, J.D. McCarter, S.G. Withers *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 241.
b) D.J. Vocadlo, C. Mayer, S. He, S.G. Withers *Biochemistry* **2000**, 39, 117.

- [43] M.D. Burkart, S.P. Vincent, A. Düffels, B.W. Murray, S.V. Ley, C.H. Wong *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 1937.
- [44] D.H. Kim, W.J. Lees, T.M. Haley, C.T. Walsh *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1494.
- [45] D.H. Kim, W.J. Lees, C.T. Walsh *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6380.
- [46] H.P. Braendlin, E.T. McBee, in *Advances in Fluorine Chemistry*, M. Stacey, J.C. Tatlow, A.G. Sharp Eds. Vol. 3 Butterworths, London, 1993, p. 1.
- [47] M.H. Gelb, J.P. Svaren, R.H. Abeles *Biochemistry* **1985**, 24, 1813.
- [48] a) H.K. Nair, K. Lee, D.M. Quinn *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9939.
b) H.K. Nair, J. Seravalli, T. Arbuckle, D.M. Quinn *Biochemistry* **1994**, 33, 8566.
- [49] D. Schirlin, J. Collard, J.M. Hornsperger *Eur. Pat. Appl.* EP 403,713, **1990** (*Chem. Abstract* **1991**, 115, 71887y).
- [50] A. Szekacs, B. Bordas, B.C. Hammock, in *Rational Approaches Structure-Activity, Ecotoxicology et Agrochemistry*, W. Draper, T. Fujita Eds., Boca Porton, FL, 1992, pp. 219-249.
- [51] a) R.M. Roe, R.J. Linderman, M. Lonikar, K. Venkatesh, Y.A.I. Abdel-Aal, J. Leazer, L. Upchurch *J. Agric. Food. Chem.* **1990**, 38, 1274.
b) R.J. Linderman, D.M. Graves, S.G. Garg, K. Venkatesh, D.D. Anspaugh, R.M. Roe *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3227.
- [52] I. Duran, A. Parilla, J. Feixas, A. Guerrero *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2593.
- [53] a) A. Parilla, A. Guerrero *Chem. Senses* **1994**, 19, 1.
b) A. Parilla, I. Villuendas, A. Guerrero *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 243.
- [54] C.E. Wheelock, M.E. Colvin, I. Uemura, M.M. Olmstead, J.R. Sanborn, Y. Nakagawa, A.D. Jones, B.D. Hammock *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5576.
- [55] M.B. Ashour, B.D. Hammock *Biochem. Pharmacol.* **1987**, 36, 1869.
- [56] J.P. Bégué, D. Bonnet-Delpon *Tetrahedron* **1991**, 47, 3207.
- [57] I. Villuendas, A. Parilla, A. Guerrero *Tetrahedron* **1994**, 50, 12673.
- [58] A.M. Hanel, M.H. Gelb *Biochemistry* **1995**, 34, 7807.
- [59] a) M.H. Gelb *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3146.
b) W.Y. Yuan, R.J. Berman, M.H. Gelb *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 8071.
- [60] a) I.P. Street, H.K. Lin, F. Laliberté, F. Ghomaschi, Z. Wang, H. Perrier, N.M. Tremblay, P.K. Weech, M.H. Gelb *Biochemistry* **1993**, 32, 5935.
b) L.A. Trimble, I.A. Street, H. Perrier, N.M. Tremblay, P.K. Weech, M.A. Bernstein *Biochemistry* **1993**, 32, 12560.
- [61] B. Imperali, in *Synthetic Peptides in Biotechnology*, A.R. Liss Ed., 1988, pp. 97-129.
- [62] P.D. Edwards, C.A. Veale *Exp. Opin. Ther. Patents* **1997**, 7, 2.
- [63] K. Brady, R.H. Abeles *Biochemistry* **1990**, 29, 7608.

- [64] T. Ueda, C.M. Kam, J.C. Powers *Biochem. J.* **1990**, 265, 539.
- [65] D.M. Jones, B. Atrash, H. Ryder, A.C. Tegler-Nilsson, E. Gyzander, M. Szelke *J. Enzyme Inhibition* **1995**, 9, 43.
- [66] a) M. Eda, A. Ashimori, F. Akashoshi, T. Yoshimura, Y. Inoue, C. Fukaya, M. Nakajima, H. Fukuyama, T. Imada, N. Nakamura *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 913.
b) *ibidem* 924.
c) A. Ashimori, F. Akashoshi, H. Sakashita, T. Yoshimura, M. Eda, T. Imada, M. Nakajima, N. Mitsutomi, S. Kuwahara, T. Ohtsuka, C. Fukaya, M. Miyazaki, N. Nakamura *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1297.
- [67] W. Ogilvie, M. Bailey, M.A. Poupart, A. Abraham, A. Bhavsar, P. Bonneau, J. Bordeleau, Y. Bousquet, C. Chabot, J.S. Duceppe, G. Fazal, S. Goulet, C. Grand-Maitre, I. Guse, T. Halmos, P. Lavallee, M. Leach, E. Malenfant, J. O'Meara, R. Plante, C. Plouffe, M. Poirier, F. Soucy, C. Yoakim, R. Deziel *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 4113.
- [68] S. Thaisrivongs, D.T. Pals, S.R. Turner, in *Selective Fluorination in Organic and Bioorganic Chemistry*, J.T. Welch Ed., ACS Symp. Ser. 456, Washington D.C., 1990, pp. 163-174.
- [69] A. Brik, C.H. Wong *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 5.
- [70] a) M.S. Wolfe, M. Citron, T.S. Diehl, W. Xia, I.O. Donkor, D.J. Selkoe *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 6.
b) M.S. Wolfe *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2039.
- [71] a) C. Teater, D. Grobelny, R.E. Galaray *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1988**, 153, 773.
b) M.W. Walter, A. Felici, M. Galleni, R.P. Soto, R.M. Adlington, J.A. Baldwin, J.M. Frère, M. Gololobov, C.J. Schofield *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2455.
- [72] R.R. Frey, C.K. Wada, R.B. Garland, M.L. Curtin, M.R. Michaelides, J. Li, L.J. Pease, K.B. Glaser, P.A. Marcotte, J.J. Bouska, S.S. Murphy, S.K. Davidsen *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 3443.
- [73] C. Giordano, C. Gallina, V. Consalvi, R. Scandurra *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, 24, 357.
- [74] R.A. Smith, L.J. Copp, S.L. Donnelly, R.W. Spencer, A. Kranz *Biochemistry* **1988**, 27, 6568.
- [75] R.J. Linderman, S.D. Tennyson, D.A. Shultz *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6437.
- [76] R.J. Cox, A.T. Hadfield, M.B. Mayo-Martin *Chem. Commun.* **2001**, 1710.
- [77] C. Walsh *Ann. Rev. Biochem.* **1984**, 53, 493.
- [78] J. Qiu, R.B. Silverman *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 706.
- [79] J. Kollonitsch, A.A. Patchett, S. Marburg, A.L. Maycock, L.M. Perkins, G.A. Doldouras, D.E. Duggan, S.D. Aster *Nature (London)* **1978**, 274, 906.

- [80] a) B. Badet, D. Roise, C.T. Walsh *Biochemistry* **1984**, 23, 5188.
b) W.F. Faraci, C.T. Walsh *Biochemistry* **1989**, 28, 431.
- [81] E. Wang, C. Walsh *Biochemistry* **1981**, 20, 7539.
- [82] B.W. Metcalf, P. Bey, C. Danzin, M.J. Jung, P. Casara, J.P. Vever *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2551.
- [83] C. Dibari, G. Pastore, G. Roscigno, P.J. Schechter, A. Sjoerdsma *Ann. Intern. Med.* **1986**, 105, 83.
- [84] I.A. Mc Donald, J.M. Lacoste, P. Bey, M.G. Palfreyman, M. Zreika *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 186.
- [85] I.A. Mc Donald, J.M. Lacoste, P. Bey, J. Wagner, M. Zreika M.G. Palfreyman *Bioorg. Chem.* **1986**, 14, 103.
- [86] I.A. Mc Donald, P. Bey, M.G. Palfreyman, in *Design of Enzyme Inhibitors as Drugs* H. Sandler, H.J. John South Eds., Oxford Univ. Press 1989, pp. 227-244.
- [87] R. Araoz, E. Anhalt, L. René, M.A. Badet-Denisot, P. Courvalin, B. Badet *Biochemistry* **2000**, 39, 15971.
- [88] D.P. Phillion, D.G. Cleary *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2763.
- [89] E.T. Jarvi, J.R. McCarthy, S. Mehdi, D.P. Matthews, M.L. Edwards, N.J. Prakash, T.L. Bowlin, P.S. Sunkarak, P. Bey *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 64.
- [90] C.S. Yuan, J. Yeh, S. Liu, R.T. Borchardt *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 17030.
- [91] C.W. Chang, X.H. Chen, H.W. Liu *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9698.
- [92] L.A. Lamden, P.A. Bartlett *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1983**, 112, 1085.
- [93] Y.C. Lio, L.J. Reynolds, J. Balsinde, E.A. Dennis *Biochim. Biophys. Acta* **1996**, 1302, 55.
- [94] a) P. Rauber, H. Angliker, B. Walker, E. Shaw *Biochem. J.* **1986**, 2391, 633.
b) P.J. Rosenthal, G.K. Lee, R.E. Smith *J. Clin. Invest.* **1993**, 91, 1052.
- [95] R.E. Esser, L.M. Watts, R.A. Angelo, L.P. Thornburg, J.J. Prior, J.T. Palmer *J. Rheumatol.* **1993**, 20, 1176.
- [96] a) J.P. Burkhart, P.M. Weintraub, C.A. Gates, R.J. Resvick, R.J. Vaz, D. Friedrich, M.R. Angelastro, P. Bey, N.P. Peet *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 929.
b) P.M. Weintraub, A.K. Holland, C.A. Gates, W.R. Moore, R.J. Resvick, P. Bey, N.P. Peet *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 427.
- [97] A.S. Campbell, G.R.J. Thatcher *Tetrahedron Lett.* **1990**, 32, 2207.
- [98] D.T. Connolly, B.J. Witherbee, M.A. Melton, R.C. Durley, M.L. Grapperhaus, B.R. McKinnis, W.F. Vernier, M.A. Babler, J.J. Shieh, M.E. Smith, J.A. Sikorski *Biochemistry* **2000**, 39, 13870.
- [99] R.C. Durley, M.L. Grapperhaus, B.S. Hickory, M.A. Massa, J.L. Wang, D.P. Spangler, D.A. Mischke, B.L. Parnas, Y.M. Fobian, N.P. Rath, D.D. Honda, M. Zeng, D.T. Connolly, D.A. Heuvelman, B.J. Witherbee,

- M.A. Melton, K.C. Glenn, E.S. Krul, M.E. Smith, J.A. Sikorski *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3901.
- [100] J.C. Baillon, P.S. Mamont, F. Gerhart, J. Wagner, P. Lux *Eur. J. Biochem.* **1988**, 176, 237.
- [101] P.S. Mamont, N. Claverie, F. Gerhart *Advances in Experimental Medicine and Biology* **1988**, 250, 691.
- [102] A. Abouabdellah, C. Richard, D. Bonnet-Delpon, J.P. Bégué, D. Levasseur, O. Boutaud, F. Schuber *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6367.

Chapitre 8

Composés fluorés utilisés comme médicaments

CE CHAPITRE EST CONSACRÉ AUX PRINCIPES ACTIFS comportant des atomes de fluor actuellement utilisés comme médicaments, ou très avancés sur le plan du développement (enregistrés par les autorités sanitaires ou en phase clinique 2 ou 3). Ces composés appartiennent à des classes chimiques et thérapeutiques très diverses. Le plus souvent, ce sont des inhibiteurs d'enzymes (anti-infectieux, antitumoraux et antiviraux, AINS, etc.), ou des ligands de récepteurs : récepteurs membranaires couplés aux protéines G (neurotransmetteurs, prostaglandines), récepteurs couplés à un canal ionique, récepteurs-canaux, récepteurs nucléaires, etc.

Plus de cent cinquante principes actifs sont des composés fluorés, cependant le rôle joué par les atomes de fluor est plus ou moins important. On distinguera des composés dans lesquels la présence d'atomes de fluor apporte des avantages décisifs au niveau de l'efficacité, de la sélectivité de l'activité biologique et moins d'effets défavorables, par rapport aux composés parents non fluorés. Grâce à ces avantages (sécurité d'emploi, meilleure distribution, dose réduite et moindre toxicité, domaine d'action, etc.), ils ont remplacé plus ou moins totalement les composés non-fluorés de la même classe. Les anesthésiques volatils, les fluoroquinolones, sont des exemples de cette première catégorie.

On trouvera ensuite des médicaments dans lesquels les atomes de fluor, grâce à leurs propriétés intrinsèques, apportent une activité biologique spécifique à des molécules dépourvues d'activité thérapeutique. Les principaux exemples sont des inhibiteurs d'enzymes (difluoroornithine, gemcitabine, le 5-fluorouracile (5-FU)). Ces médicaments résultent souvent d'une approche rationnelle basée sur le mécanisme d'action.

La troisième catégorie, la plus nombreuse, regroupe des composés dans lesquels le ou les atomes de fluor jouent un rôle important, mais non essentiel pour l'activité. Mais qui a permis au composé fluoré de mieux franchir, les

diverses étapes du développement préclinique et clinique de l'optimisation de la tête de série. Les effets positifs de la présence des atomes de fluor, généralement difficiles à rationaliser, peuvent s'exercer aussi bien au niveau de l'affinité pour la cible que des propriétés pharmacocinétiques (métabolisme et biodisponibilité). Par ailleurs, des facteurs de stratégie commerciale ou de protection industrielle peuvent parfois influencer notablement sur le choix de la molécule à développer.

Étant donné le grand nombre d'années qui séparent la recherche d'une tête de série et le lancement d'un médicament, l'inventaire des médicaments commercialisés ne donne qu'une vision imparfaite des défis synthétiques qui se posent aujourd'hui aux chimistes médicinaux. C'est pourquoi, nous terminerons ce chapitre avec quelques exemples significatifs de molécules fluorées, en stade plus précoce de développement, possédant des motifs structuraux fluorés plus originaux, à même de jouer peut-être un rôle important en chimie médicinale dans le futur.

Pour des raisons de clarté, nous avons adopté une présentation classique par classes thérapeutiques. La synthèse des principes actifs ne sera abordée que lorsqu'elle présente un intérêt propre à la chimie du fluor. On trouvera en annexe de ce chapitre les noms de spécialité des principes actifs cités. Les références générales concernant les produits sur le marché ou en développement peuvent être trouvées dans les *Chemical Abstracts* en utilisant le nom du principe actif (DCI) qui figure en italique gras dans le texte.

8.1 Antitumoraux et antiviraux

8.1.1 Nucléosides fluorés

L'atome de fluor est généralement responsable de l'activité des nucléosides fluorés, par son rôle dans l'inhibition d'enzymes impliquées dans la synthèse d'ARN et d'ADN (*cf* chapitre 7).

Le **5-fluorouracile** est un inhibiteur de la thymidylate synthase. Le mécanisme d'inhibition est détaillé dans le chapitre 7. Il est utilisé dans le traitement de nombreux cancers, soit directement, soit sous forme de prodrogue : **carmofur**, **tegafur**, **doxifluridine**, **capécitabine** (figures 8.1 et 8.2). Par exemple, la capécitabine est métabolisée en 5'-désoxy-5-fluorocytidine (doxifluridine), par une suite de réactions enzymatiques : hydrolyse par une carboxylestérase hépatique, puis désamination par la cytidine desaminase et enfin phosphorylation par la nucléoside phosphorylase, qui est essentiellement présente dans les tissus tumoraux.

La **gemcitabine** est une 2,2'-difluoro-désoxycytidine qui est prescrite dans le traitement de plusieurs types de cancer (poumon NSCLC, pancréas). Son marché est important (plus de 500 Ms \$, 2,5 tonnes en 2001) ; sa synthèse est décrite dans le chapitre 6. Le principal mode d'action de la gemcitabine est, après sa phosphorylation métabolique, l'inhibition de la ribonucléotide

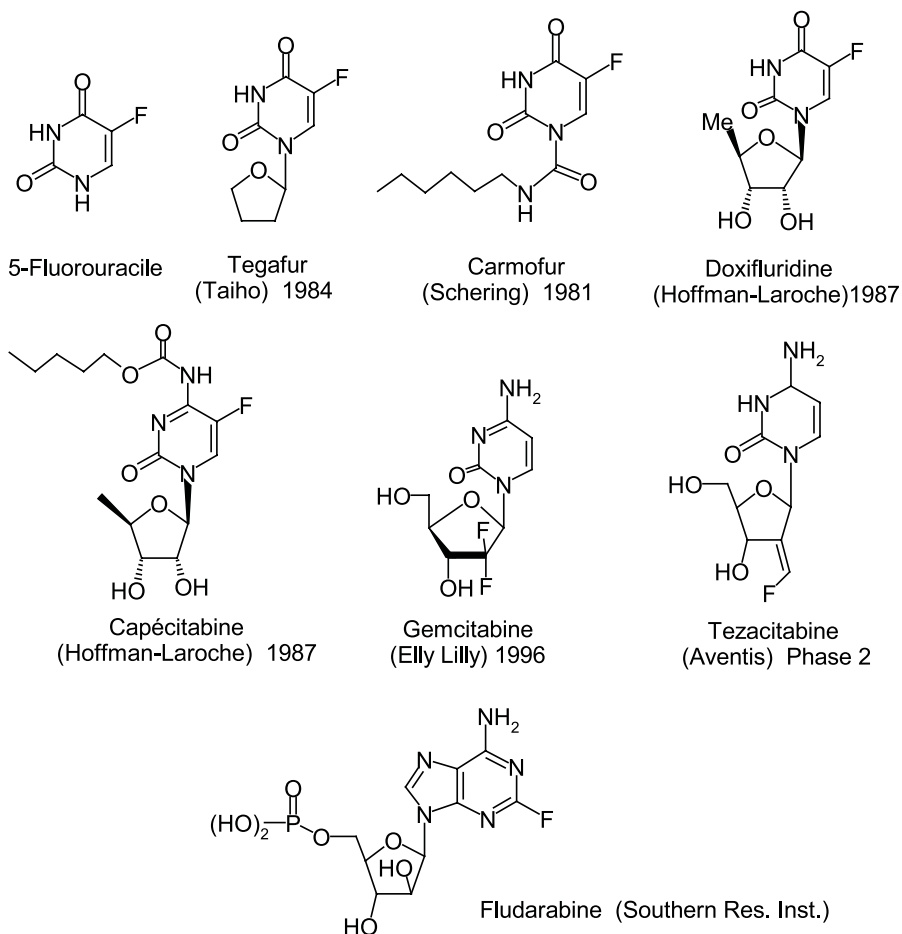


FIG. 8.1 – Nucléosides fluorés anticancéreux.

réductase, mais elle interagit également avec plusieurs autres enzymes de la biosynthèse du DNA, ce qui explique sa grande efficacité. La **tézacitabine** est également un inhibiteur de la ribonucléotide réductase en développement clinique dont le mécanisme d'inhibition est détaillé dans le chapitre 7. La **fludarabine** est un inhibiteur de la synthèse des ADN et ARN; elle est utilisée dans le traitement de leucémies.

La **flucytosine** (5-fluoro-cytosine) a été développée comme antifongique; elle agit en inhibant la C-14 déméthylase, une enzyme impliquée dans la biosynthèse de l'ergostérol, qui est un constituant de la membrane fongique. Le nucléoside correspondant, l'**emtricitabine** [1], est en revanche un inhibiteur des ADN et ARN polymérases virales; il est en phase 3 d'essais-cliniques

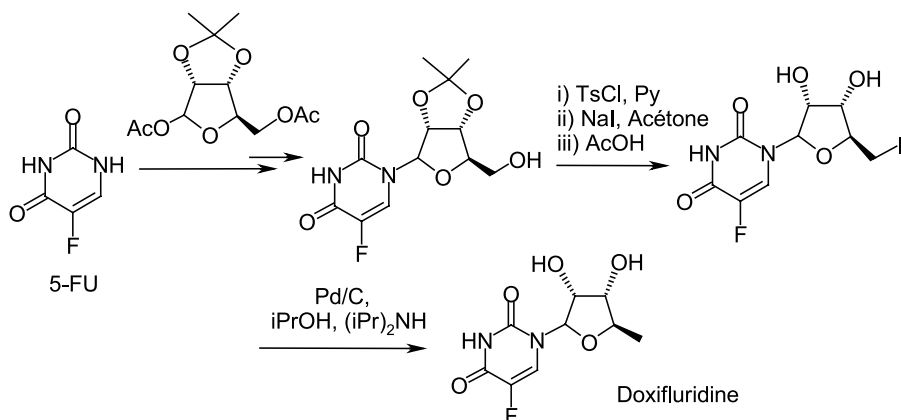


FIG. 8.2 – Synthèse de la doxifluridine.

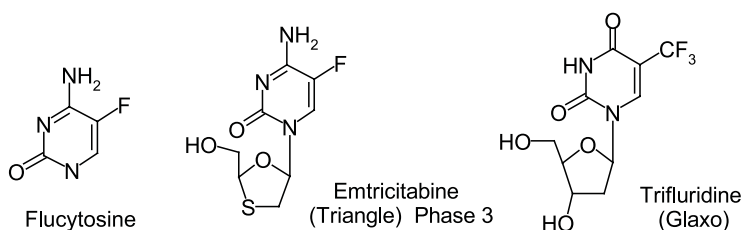


FIG. 8.3 – Fluoronucléosides antiviraux.

comme antiviral (VIH, VHB). La trifluorométhylthymidine, la *trifluridine*, est utilisée dans le traitement de l'herpès (figure 8.3).

8.1.2 Autres antitumoraux et antiviraux

8.1.2.1 Analogues fluorés de produits naturels antitumoraux

Trois analogues fluorés de produits naturels sont des composés antitumoraux (figure 8.4) :

- la *valrubicine*, une anthracycline trifluoroacétylée sur la partie aminoglycosidique ;
- la *vinflunine*, un antiméiotique poison du fuseau (phase 3) : c'est un alcaloïde dimère de *vinca* difluoré. Il est plus actif que le composé non fluoré, la *navelbine*. La synthèse est détaillée dans le chapitre 4 [2] ;
- l'*exatecan*, une camptothécine fluorée, inhibiteur de topoisomérase II (phase 3).

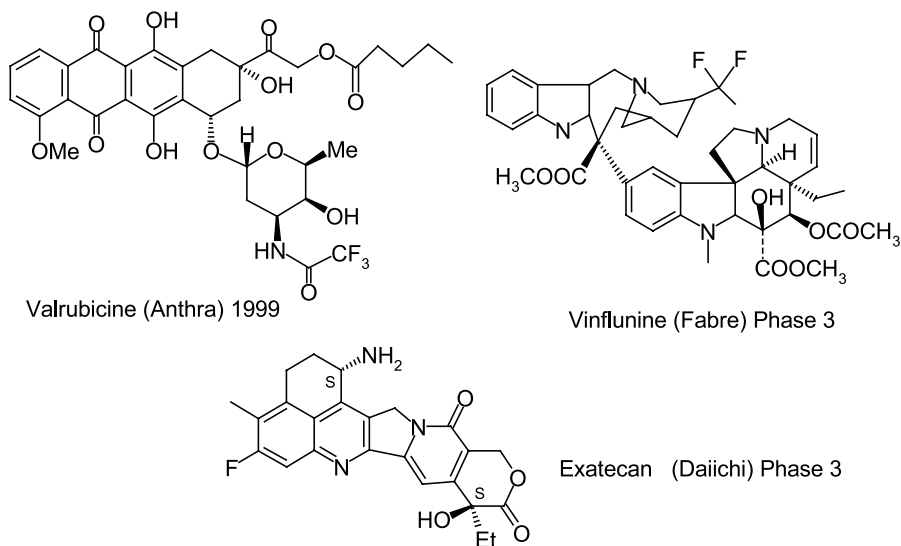


FIG. 8.4 – Analogues fluorés de produits naturels antitumoraux.

8.1.2.2 Autres antitumoraux en développement

– Le **gefitinib**, un inhibiteur de tyrosine kinase, de structure 4-aminoquinazoline classique, agissant au niveau de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) est préenregistré (figure 8.5) [3a].

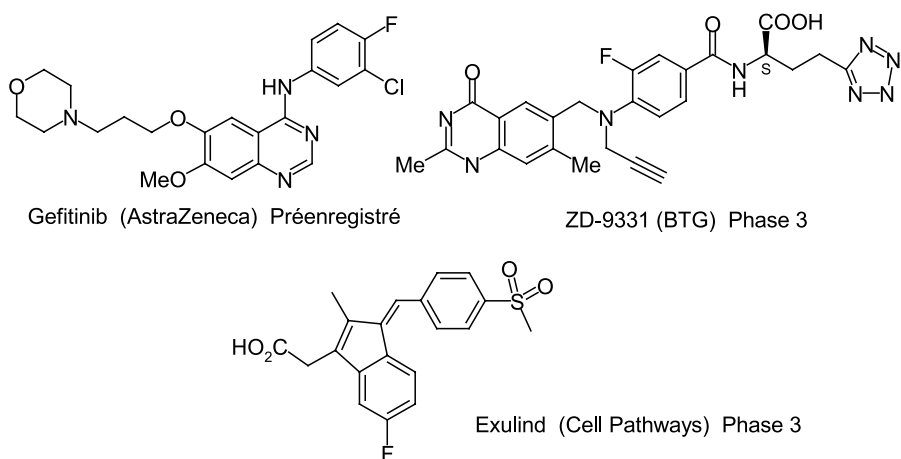


FIG. 8.5 – Autres antitumoraux fluorés en développement.

– Le **ZD-9331**, cet inhibiteur non-nucléosidique de la thymidilate synthase est également un antifolate. Il possède le motif quinazoline, qui remplace la ptéridine, structuralement proche du méthylène tétrahydrofolate, le second substrat de la thymidilate synthase. De plus, la fonction acide de l'acide glutamique étant mimée par un tétrazole il ne peut être polyglutaminé. Cela lui permet d'être actif sur les tumeurs résistantes aux antifolates classiques [3b].

– L'**exulind** est un inducteur de l'apoptose, inhibiteur des phosphoestérases II et V. Il est en développement clinique (phase 3) pour le traitement de divers cancers. L'exulind est la sulfone d'un sulfoxyde anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), le *sulindac* (*vide infra*).

8.1.2.3 Médicaments antiviraux

– L'**efavirenz** est un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH ; il est prescrit dans les traitements du SIDA en polythérapie avec des antiprotéases. Ce composé optiquement actif de structure originale est préparé par une synthèse asymétrique conduite sur de forts tonnages (24 tonnes en 2001) (figure 8.6) [4].

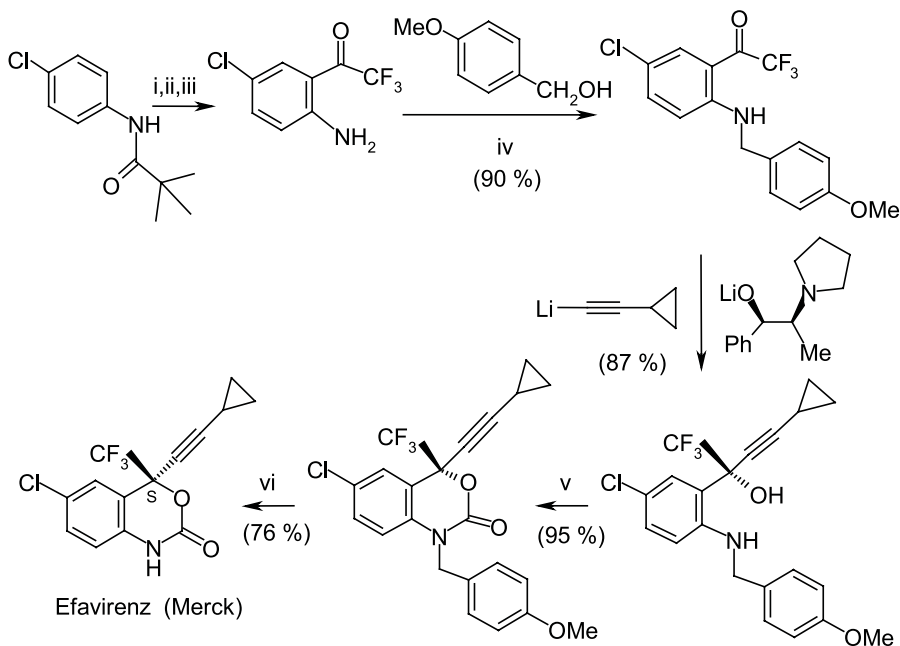
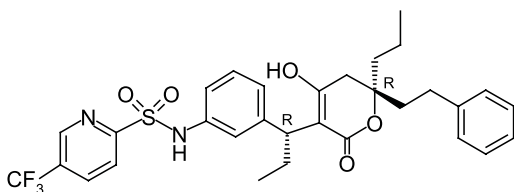


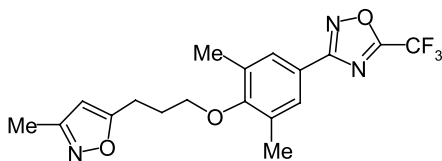
FIG. 8.6 – Synthèse de l'Efavirenz [4].

– Le **tipranavir**, est un inhibiteur de la protéase du VIH, actuellement en développement (phase 3) (figure 8.7).

– Le **pléconaril** est un antiviral développé pour le traitement des infections virales des voies respiratoires, en particulier le rhume et les infections liées aux piconavirus (méningites). Il inhiberait l'adhésion en se liant avec la capside.



Tipranavir (Pharmacia) Phase 3
Inhibiteur de la protéase du VIH



Pléconaril (Sanofi-Synthélabo)
Préenregistré

FIG. 8.7 – Antiviraux fluorés en développement.

8.2 Anti-infectieux

8.2.1 Antibiotiques fluorés

Les fluoroquinolones dominent très largement cette classe de médicaments. On trouve cependant trois autres composés fluorés sur le marché : un macrolide, une céphalosporine, et une oxazolidinone.

8.2.1.1 Fluoroquinolones

L'histoire des fluoroquinolones a commencé dans les années cinquante avec la mise en évidence des propriétés antibactériennes d'une 7-chloroquinolone, sous-produit de la synthèse de la chloroquine et de la glafénine, qui a conduit à la mise sur le marché en 1962 de la première quinolone antibactérienne, l'*acide nalidixique*. Ce composé, actif sur les germes à Gram négatif, fut le point de départ d'une recherche intensive qui conduisit en 1973 à la **fluméquine**, et montra l'importance de la présence d'un atome de fluor en position 6 (figure 8.8). Enfin, l'introduction d'un substituant azoté en position 7 a permis en 1978 la découverte de la première fluoroquinolone à activité systémique, la **péfloxacin** (figure 8.9) [5].

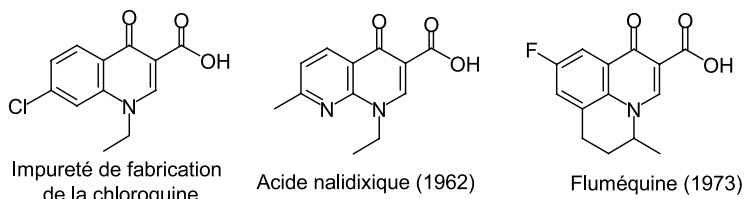


FIG. 8.8 – Premières quinolones antibactériennes.

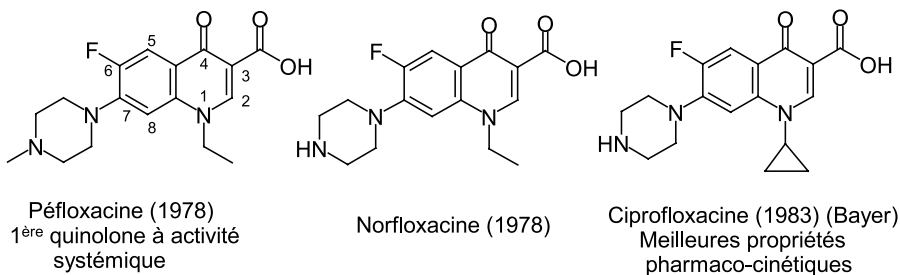


FIG. 8.9 – 7-Amino fluoroquinolones.

La troisième génération de fluoroquinolones (figure 8.10) associe un large spectre d'activité sur les germes à Gram négatif et Gram positif à une forte activité systémique. En raison de leur très bonne diffusion tissulaire, elles agissent sur les infections à localisations diverses (ostéoarticulaire, urogénitale, méningée, pulmonaire, etc.).

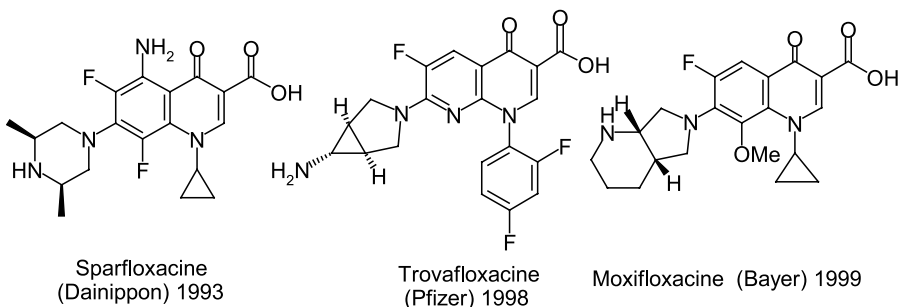


FIG. 8.10 – Fluoroquinolones de troisième génération.

En trente ans, plus de 10 000 molécules ont été synthétisées. La plupart des composés utilisés en clinique présentent un atome de fluor en position 6 [5, 6]. On est passé d'une activité locale sur les souches à Gram négatif à des activités systémiques à larges spectres. Les activités sur les souches à Gram négatif (*Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, etc.) et à Gram

TAB. 8.1 – Concentrations minimales inhibitrices (CMI en mg/l) de quinolones de différentes générations [5].

	Gram négatif		Gram positif	
	<i>E. coli</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Streptococcus spp.</i>
Acide nalidixique	8	> 128	32	128
Acide pipémidique	8	32	64	> 128
Fluméquine	0,12	64	2	64
Péfloxacin	0,12	0,25	0,06	4
Ciprofloxacine	0,03	0,12	0,25	1
Sparfloxacine	0,015	0,25	0,03	0,25

positif (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, etc.) ont été multipliées par un facteur mille (tableau 8.1).

Les fluoroquinolones forment une classe d'antibiotiques largement utilisée, elles possèdent un large spectre d'activités avec peu d'effets secondaires. Plus d'une vingtaine de fluoroquinolones sont commercialisées, plus d'une dizaine sont en développement. Les tonnages sont importants (954 tonnes pour la **ciprofloxacine**, 130 tonnes pour la **levofloxacine** en 2001) et représentent des chiffres d'affaires de l'ordre de plusieurs milliers de millions de dollars.

Les fluoroquinolones sont des inhibiteurs de la topoisomérase II bactérienne (DNA gyrase). Le rôle de cette enzyme est de réduire le sur-enroulement permettant ainsi la séparation des deux brins de l'ADN nécessaire à la répllication et à la transcription. Dans un premier temps la topoisomérase coupe les deux brins d'ADN, puis assure la réparation de l'ADN et restaure le super-enroulement [5].

S'il est clair qu'un atome de fluor en position 6 est le meilleur substituant pour l'activité antimicrobienne [7], les raisons en restent obscures. Une étude comparative de nombreuses quinolones semble montrer que la présence du fluor en position 6 conduit, à la fois, à une meilleure affinité avec la gyrase (de 2 à 17 fois), et à une meilleure pénétration cellulaire (de 1 à 70 fois) [8]. L'abaissement de la basicité du substituant azoté en 7 lié à la présence de l'atome de fluor pourrait jouer un rôle. Cependant les interprétations doivent être prises avec prudence étant donnés les multiples facteurs à prendre en compte. Ainsi, le remplacement du fluor par un chlore dans la péfloxacin n'affecte pas l'activité sur l'enzyme, alors que l'activité antibactérienne décroît, ce qui montre l'importance des facteurs pharmacocinétiques [5].

Le groupe acide en position 3 est capital pour l'activité; un substituant azoté volumineux et basique (dérivé de la pipérazine) en position 7 est très généralement favorable à l'activité. Parmi les autres modulations, on peut noter en position 8 la présence d'un autre fluor (**loméfloxacin**, **sparfloxacine**) ou le remplacement du carbone 8 par un azote (**enoxacin**). Sur l'azote-1, l'éthyle, souvent présent, peut être remplacé par un noyau difluorophényle

(*tosufloxacin*) ou hétéroaromatique (*fandofloxacin*), un cyclopropyle (*ciproxacin*) ou un fluoroéthyle (*fléroxacin*), etc. [6]. Des fluoroquinolones commercialisées ou en développement sont représentées sur la figure 8.11.

La recherche dans le domaine des fluoroquinolones demeure active : une dizaine de produits sont en essais cliniques. Les principaux aménagements structuraux actuellement étudiés sont l'introduction d'un groupe électrodonneur (méthoxy, fluorométhoxy ou aminé) en position 8, et en position 7, de substituants aminés de structures de plus en plus complexes, et même chiraux. Cette évolution est très visible avec les fluoroquinolones en développement précoce (DK-507k, DQ-113, WG-3034) (*vide infra*). Le substituant de l'azote en position 1 (cyclopropyle, hétéroaromatique) est fréquemment fluoré. On note aussi l'apparition de molécules tricycliques, obtenues par fermeture d'un cycle à partir des substituants en 1 et 8 (figure 8.11).

La synthèse des fluoroquinolones fait généralement appel à des réactions d'hétérocyclisation à partir de composés halogénofluoroaromatiques, où l'atome d'halogène sert de groupe partant pour l'introduction du groupe aminé en position 7. Le tétrafluorophthalimide, préparé à partir du tétrachlorophthalimide par échange d'halogène avec KF, est un précurseur fréquemment utilisé (figure 8.12) [5].

8.2.1.2 Autres antibiotiques fluorés

– Un macrolide, la *flurithromycine* est une érythromycine fluorée en position 8. Le fluor est introduit par fluoration électrophile du 8,9-anhydroérythromycin-6,9-hémiacétal ou de l'érythronolide A soit avec CF_3OF [10], soit avec un réactif N-F (NFSI) [9] (figure 8.13). La présence de l'atome de fluor apporte, semble-t-il, une meilleure stabilité en milieu acide et une meilleure biodisponibilité.

– Le *flomorex* est un carbacépème, un analogue structural de céphalosporine, dont le substituant aminé 7β est acylé par l'acide *S*-difluorométhylthioacétique, qui est préparé par réaction de CHF_2Cl avec le thioacétate de méthyle (figure 8.14) [11].

– Le *linézolide*, une oxazolidinone, est un inhibiteur de la sous-unité 50S du ribosome bactérien, agissant à un stade précoce de la synthèse des protéines ribosomiales ; il est actif sur les germes à Gram positif [12].

8.2.2 Antifongiques

Les antifongiques fluorés sont des azoles (imidazoles et triazoles) inhibiteurs de la *C*-14 stérol déméthylase. Ils inhibent la biosynthèse de l'ergostérol, nécessaire à la paroi cellulaire du champignon. La *flucytosine* qui agit par le même mécanisme a été mentionnée précédemment. Les indications de ces antifongiques sont le traitement de mycoses locales et systémiques fréquemment présentes chez les malades immunodéprimés.

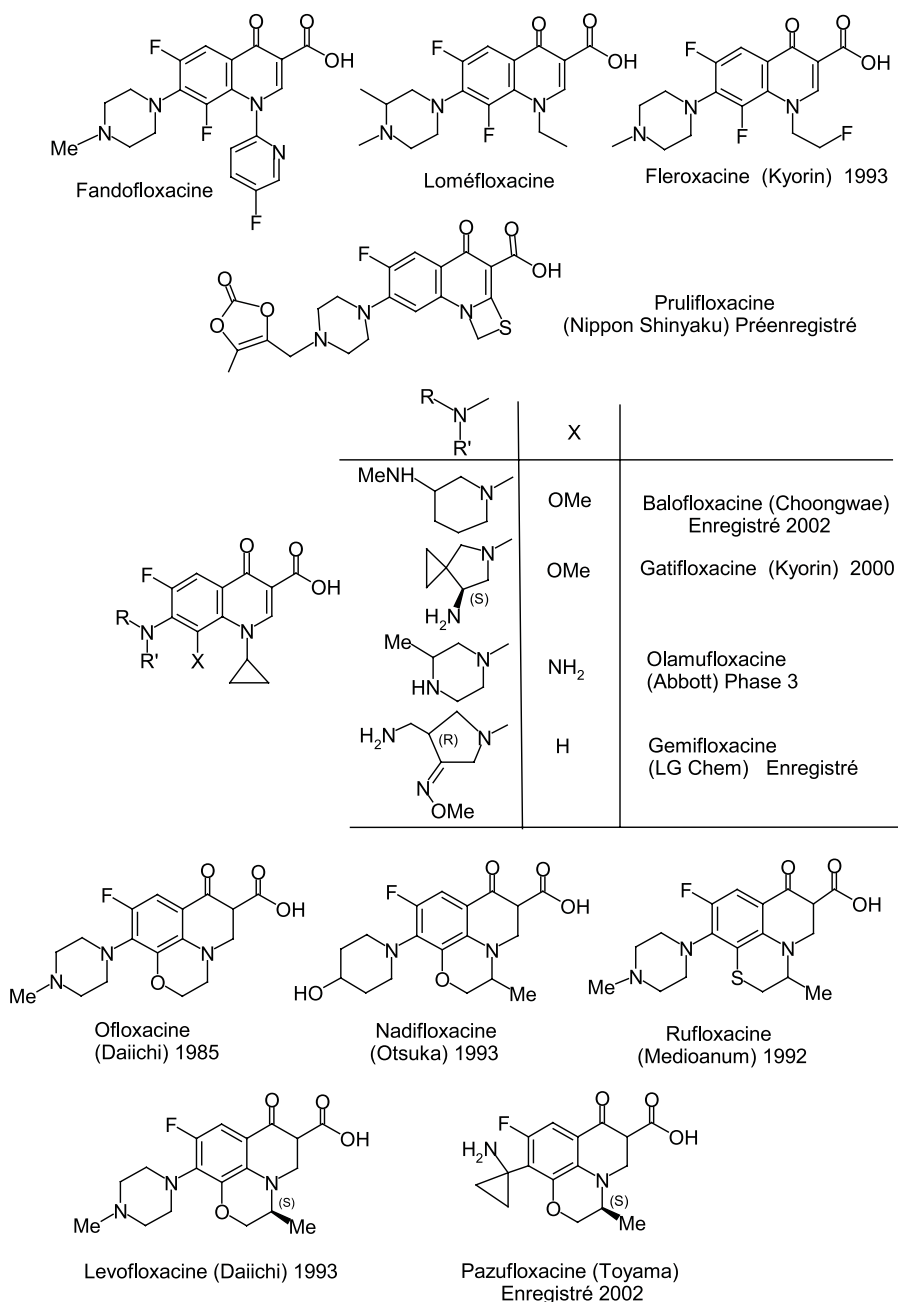


FIG. 8.11 – Exemples de fluoroquinolones commercialisées ou en développement.

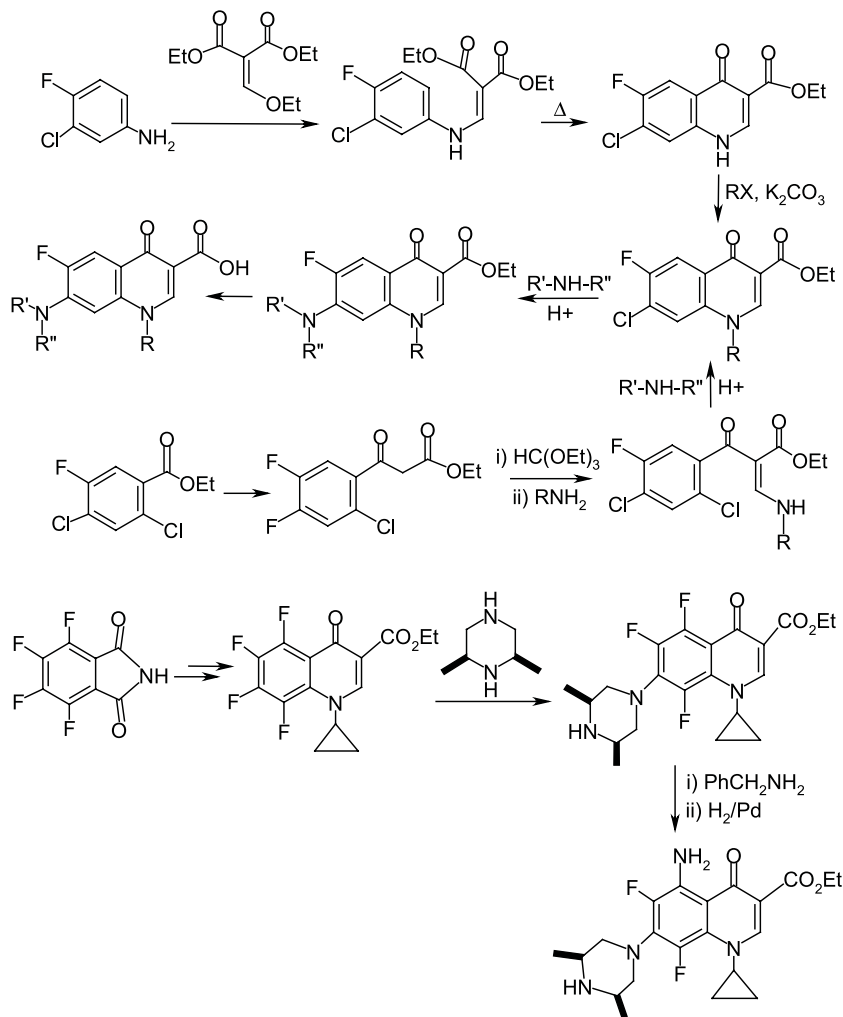


FIG. 8.12 – Exemples de synthèse de fluoroquinolones.

– Le **fluconazole**, par son tonnage (23 tonnes en 2001) et son chiffre d'affaire, est un médicament « leader » des infections fongiques systémiques. Il résulte de l'optimisation de la tête de série, qui était hépatotoxique. Le remplacement des deux atomes de chlore par des atomes de fluor abaisse la lipophilie (les $\log D$ à pH 7 sont respectivement de 1,5 et 0,4), ce qui permet une élimination rénale plus rapide de la drogue. La conséquence en est l'absence d'accumulation et donc une moindre toxicité (figure 8.15) [13].

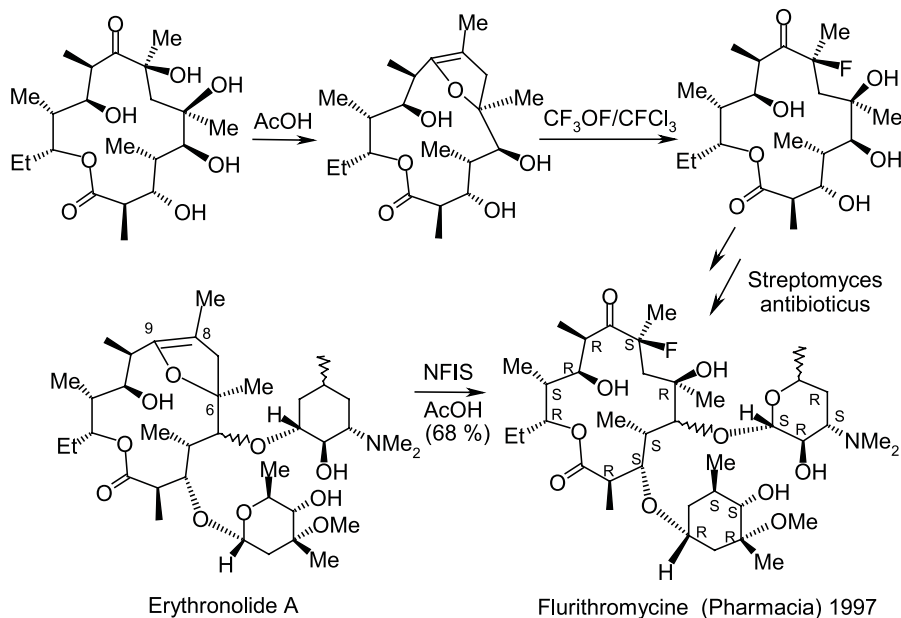


FIG. 8.13 – Hémisynthèse de la flurithromicine.

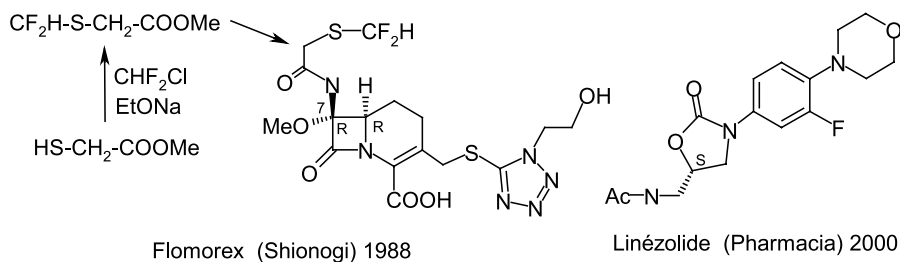


FIG. 8.14 – Antibiotiques fluorés [11].

– D'autres antifongiques fluorés de la même famille sont utilisés : le **flutri-mazole** en usage externe, le **voriconazole** qui possède une bonne diffusion dans le liquide céphalo-rachidien. Le **posaconazole** (phase 3) est un analogue fluoré de l'**itaconazole** actuellement sur le marché. On remarquera la complexité de la structure du posaconazole qui possède 4 centres asymétriques (figure 8.15) [14]. D'autres antifongiques triazolés fluorés sont en développement plus précoce (SS-750, Syn-2869).

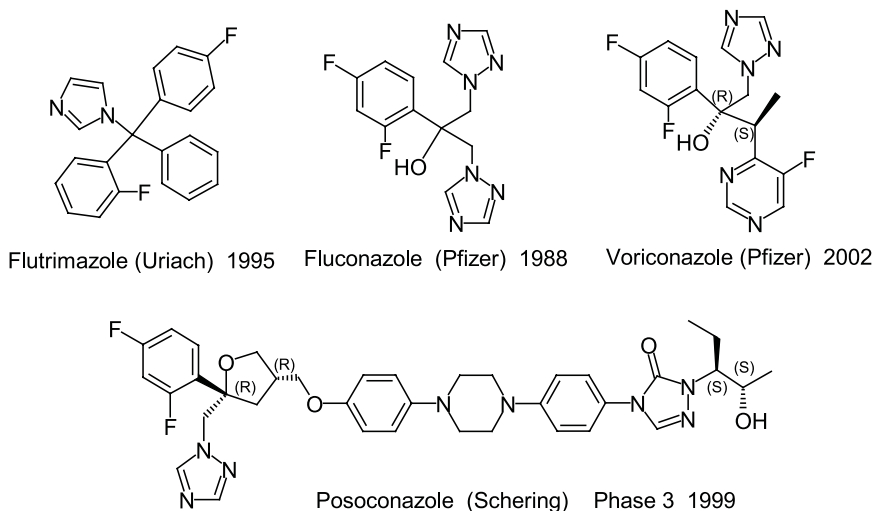


FIG. 8.15 – Médicaments fluorés antifongiques.

8.2.3 Médicaments antiparasitaires

8.2.3.1 Antipaludiques

La **méfloquine** est un antipaludéen majeur, actif sur le paludisme chloroquino-résistant [15a]. Des cas de réactions neuro-psychiatriques et l'apparition de résistance tendent cependant à en limiter l'usage. Le groupe CF_3 empêche la métabolisation en 1-*H*-2-oxoquinoléine inactive et photo-toxique [15b]. Si, durant la synthèse, [16] la réduction du carbonyle est réalisée en présence d'un catalyseur au ruthénium avec une diphosphine chirale, la méfloquine est obtenue avec un excellent excès énantiomérique, ce qui évite l'étape de dédoublement (figure 8.16) [17].

L'**halofantrine** est également un antipaludique important, mais l'apparition de souches résistantes et des effets secondaires limitent de plus en plus son utilisation. La **tafénoquine**, une nouvelle amino-8-quinoléine, est en développement (phase 3) (figure 8.17).

8.2.3.2 Anthelminthique

Le **flubendazole** est un anthelminthique, à la fois inhibiteur de la choline estérase et de la formation des microtubules, cependant son mécanisme d'action est semble-t-il comparable à celui des autres anthelminthiques dérivés du benzimidazole (*mebendazole*, *albendazole*), qui agiraient au niveau de la capture du glucose par le parasite.

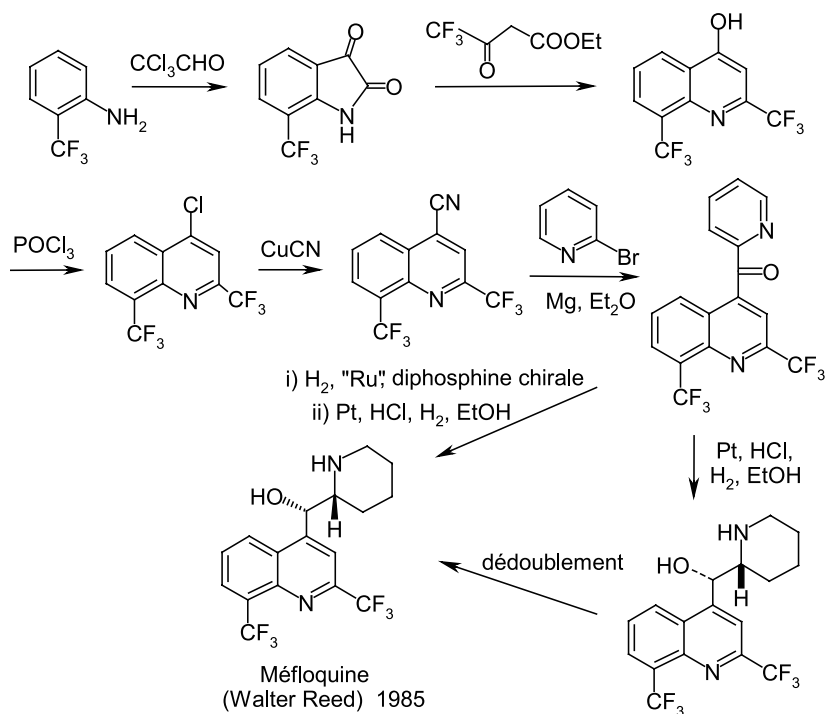


FIG. 8.16 – Synthèse de la méfloquine [16].

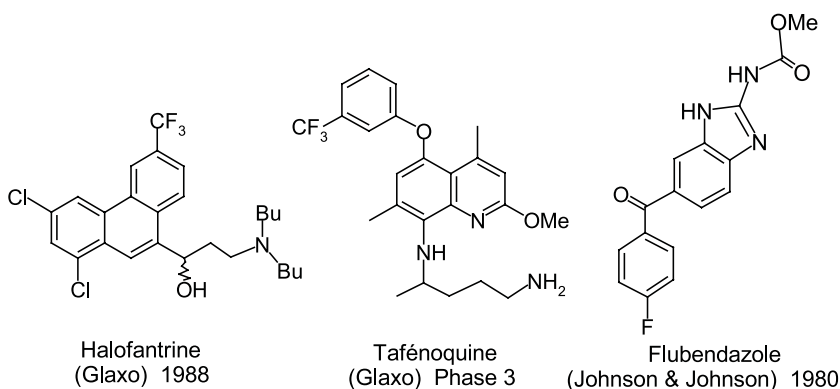


FIG. 8.17 – Médicaments antiparasitaires fluorés.

8.2.3.3 Trypanocide (Eflornithine)

L'*éflornithine*, l' α -difluorométhylornithine (DFMO), est un inhibiteur irréversible de l'ornithine décarboxylase; elle inhibe la biosynthèse des

polyamines à partir de l'ornithine. La présence des atomes de fluor est capitale pour l'activité inhibitrice qui repose sur son rôle de groupe partant (le mécanisme de l'inhibition des amino-acides décarboxylases par les acides aminés α -fluorés est détaillé dans le chapitre 7). Ce composé a eu un destin curieux ; il a longtemps été étudié pour ses propriétés antitumorales, mais il a été abandonné. Malgré sa très mauvaise biodisponibilité, l'éflornithine s'est ensuite révélée être un excellent traitement de la maladie du sommeil (trypanosomiase) due au parasite *Trypanosoma bercei gambiense*. Elle a été enregistrée pour cette indication avec le statut de médicament orphelin et est distribuée par l'OMS. Des problèmes de synthèse liés à l'utilisation des fréons, et de politique industrielle ont conduit momentanément à l'arrêt de la production (figure 8.18). Cependant, celle-ci semble avoir repris pour assurer l'approvisionnement de l'OMS. Par ailleurs, une formulation dermatologique (*Vaniqa*) a récemment été lancée aux États-Unis pour le traitement de l'hirsutisme.

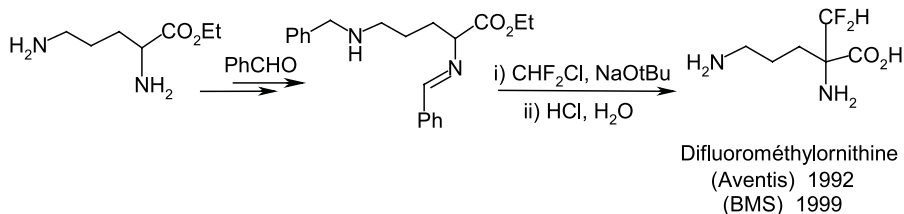


FIG. 8.18 – Synthèse de la difluorométhylornithine [18].

8.3 Médicaments du système nerveux central

8.3.1 Neuroleptiques

Les neuroleptiques sont les médicaments des psychoses ; ce sont généralement des antagonistes de la dopamine au niveau central. La spécificité d'action des neuroleptiques pour les différents types de récepteurs dopaminergiques, qui sont répartis inégalement dans les structures cérébrales, mais aussi vis-à-vis d'autres récepteurs, explique les indications et effets différents des diverses familles de composés. Des antagonistes 5-HT₂ sont des neuroleptiques atypiques, maintenant utilisés comme antipsychotiques.

Les molécules fluorées utilisées comme neuroleptiques sont nombreuses, on trouve :

- des antagonistes dopaminergiques non spécifiques de la famille très ancienne des butyrophénones : l'*halopéridol* et les molécules voisines (*melpéron*e, *brompéridol*, *triflupéridol*) sont toujours utilisés. Des modulations plus

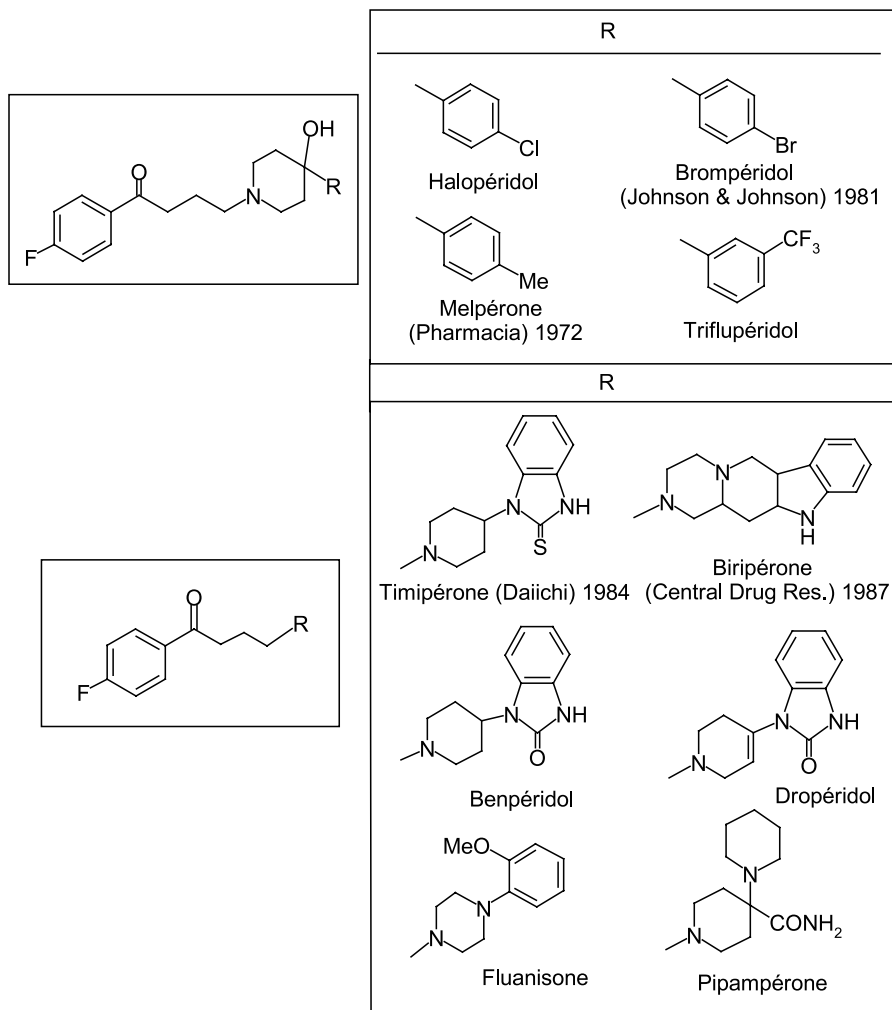


FIG. 8.19 – Butyrophénones neuroleptiques.

importantes du cycle pipéridinique sont présentes dans d'autres composés de cette famille : *timipérone*, *biripérone*, *benpéridol*, *dropéridol*, *fluanisone*, *pipampérone* (figure 8.19) ;

- des phénothiazines, également une famille de neuroleptiques très ancienne. Elles sont de moins en moins utilisées. Ce sont aussi des antagonistes dopaminergiques non spécifiques (*fluphénazine*, *oxaflumazine*, *trifluopérazine*, *triflupromazine* (figure 8.20). Le *flupenthixol* et l'*isofloxythépine* sont des produits plus récents que l'on peut rattacher aux phénothiazines ;

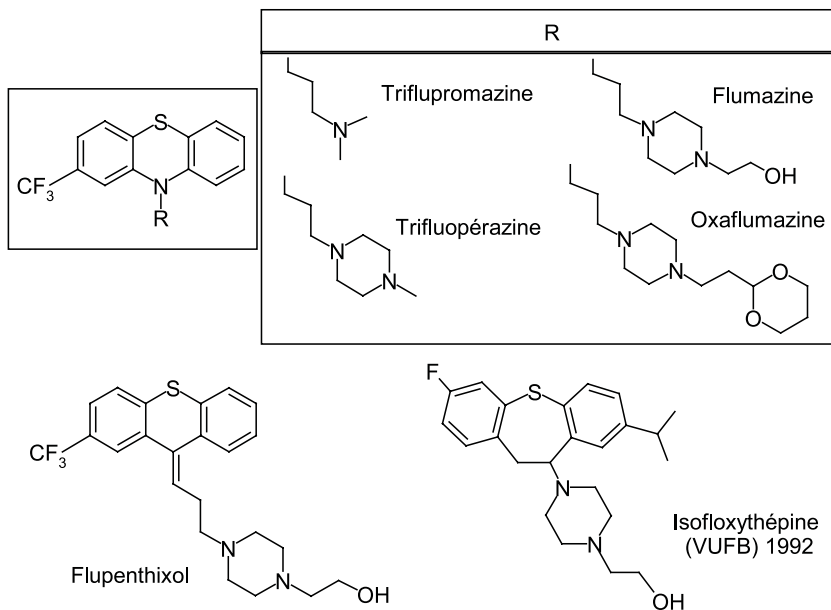


FIG. 8.20 – Phénothiazines fluorées neuroleptiques.

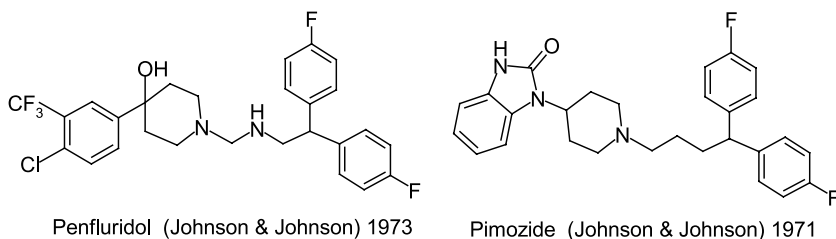


FIG. 8.21 – Neuroleptiques fluorés antagonistes dopaminergiques.

- des antagonistes dopaminergiques D_2 comme le *pimozide* et le *penfluridol* (figure 8.21) ;
- la *rispéridone*, qui est à la fois un antagoniste sélectif dopaminergique D_2 et sérotoninergique $5-HT_2$, est le neuroleptique « leader » (figure 8.22). Il est prescrit pour le traitement de la schizophrénie et de la démence, il n'entraîne que peu d'effets extrapyramidaux. La *blonansérine*, l'*ilopéridone*, sont des composés de même profil, actuellement en développement. Le *sertindole* est un antipsychotique antagoniste non-spécifique D_2 , α_1 , $5-HT_2$, il est préenregistré.

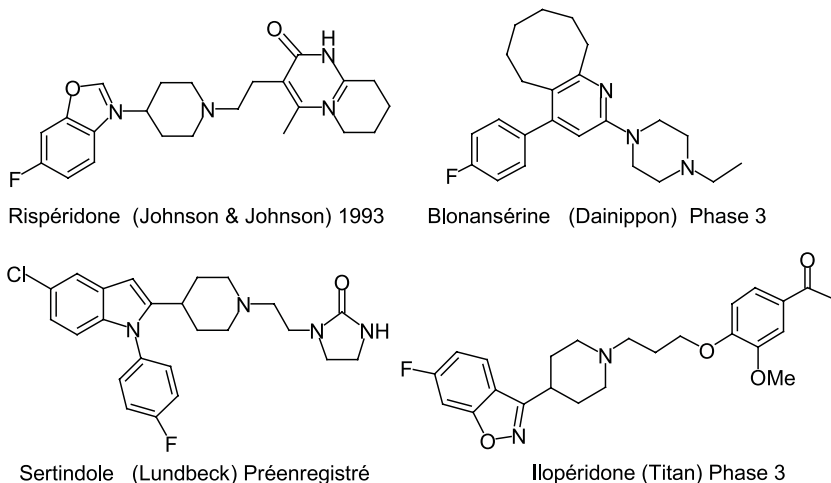


FIG. 8.22 – Neuroleptiques antagonistes sélectifs dopaminergique D_2 et sérotoninergique $5-HT_2$.

8.3.2 Antidépresseurs

Les médicaments utilisés dans le traitement de la dépression sont principalement des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. L'inhibition de la recapture de la sérotonine par sa protéine de transport augmente sa concentration synaptique ce qui augmente généralement la stimulation des récepteurs post-synaptiques. Cette famille d'antidépresseurs est très utilisée. La **fluoxétine** (Prozac) et la **paroxétine** sont des médicaments « leaders » (> 50 tonnes/an, > 3000 Ms \$ chacun). Parmi les autres inhibiteurs de la recapture, on peut citer le **citalopram** et la **fluvoxamine** (figure 8.23). Pour des raisons de politique industrielle, semble-il, les énantiomères purs de la fluoxétine et du citalopram sont l'objet de développement, car les produits racémiques ne sont plus protégés par leurs brevets : l'énantiomère (*S*) de la fluoxétine est en phase clinique 2 pour le traitement de la migraine, l'énantiomère (*S*) du citalopram, l'**escitalopram**, a été mis sur le marché.

L'**oxaflazane** est un agoniste $5-HT_1$; il était prescrit comme un antidépresseur, mais il semble être abandonné.

Les médicaments interagissant avec les récepteurs sérotoninergiques périphériques seront abordés plus loin.

8.3.3 Anxylotiques et sédatifs (benzodiazépines)

Le récepteur $GABA_A$ est un récepteur membranaire de type canal ionique perméable aux ions chlorures. Le ligand naturel, le GABA (acide γ -aminobutyrique), entraîne l'ouverture du canal, la pénétration des ions chlorures et l'hyperpolarisation de la cellule. Les benzodiazépines sont des

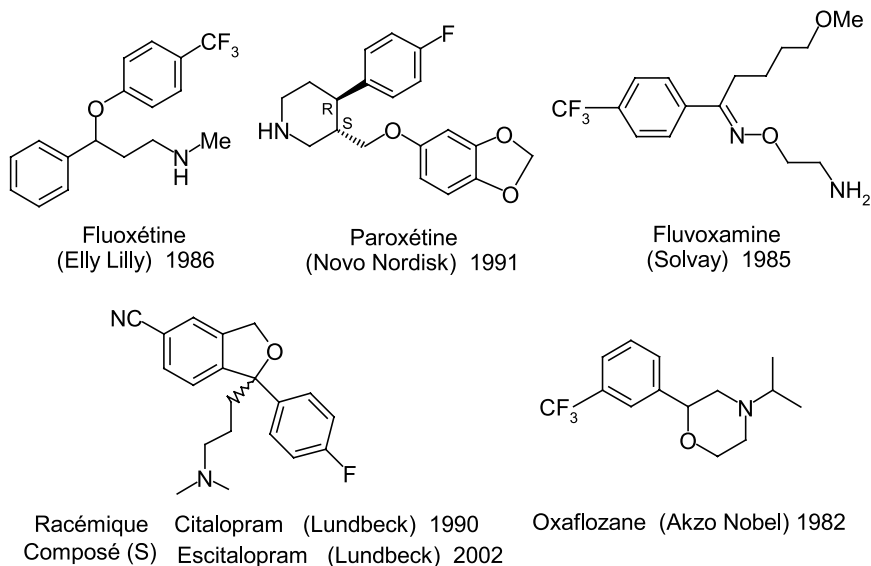
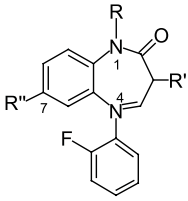


FIG. 8.23 – Antidépresseurs fluorés inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et agoniste 5-HT₁.

modulateurs allostériques des récepteurs GABA_A : elles facilitent la fixation du GABA sur son récepteur. Cet effet est en partie responsable des divers effets pharmacologiques des benzodiazépines (anxiolytiques, sédatifs, myorelaxants, etc.).

Les benzodiazépines sont des médicaments très importants en terme de marché. Elles ont été synthétisées et développées en grand nombre (une trentaine de celles-ci sont commercialisées en France), parmi elles une dizaine possèdent des atomes de fluor. Les indications cliniques spécifiques à ces composés découlent des comportements pharmacocinétiques et pharmacodynamiques différents, et non de différences dans le mode d'action.

Les benzodiazépines fluorées répondent au pharmacophore classique des benzodiazépines avec un substituant électroattracteur en position 7 (Cl ou NO₂) et un noyau aromatique sur l'azote 4. L'atome de fluor est présent soit sur la position *ortho* de ce noyau (*flunitrazépam*, *cinélazépam*, *loflazépate d'éthyle*, etc.), soit sous forme d'un groupe trifluoroéthyle sur l'azote 1 (*halazépam*, *quazazépam*). Le *midalozépam*, employé en anesthésie générale et en prémédication anesthésique, et le *flutazolam* ont des structures atypiques (figure 8.24). Signalons que le *flumazénil*, qui a une structure très proche des benzodiazépines agonistes du récepteur GABA_A, est un antagoniste de ce récepteur et il est prescrit comme antidote lors d'intoxication avec les benzodiazépines.

	R	R'	R''	
	CH ₃	H	NO ₂	Flunitrazépam (Hypnotique) (Hoffman-LaRoche) 1975
	CH ₂ CH ₂ CN	OH	Cl	Cinolazépam (Hypnotique) Gerot (1993)
	CH ₂ CH ₂ OH	OH	Cl	Doxefazépam (Hypnotique) (Alfa Wasserman) 1984
	H	CO ₂ Et	Cl	Loflazépate (Anxolytique) (Sanofi-Synthélabo) 1982
		H	Cl	Flutoprazépam (Anxolytique) (Akzo Nobel) 1985
	CONHMe	CO ₂ Et	Cl	Carfluzépate

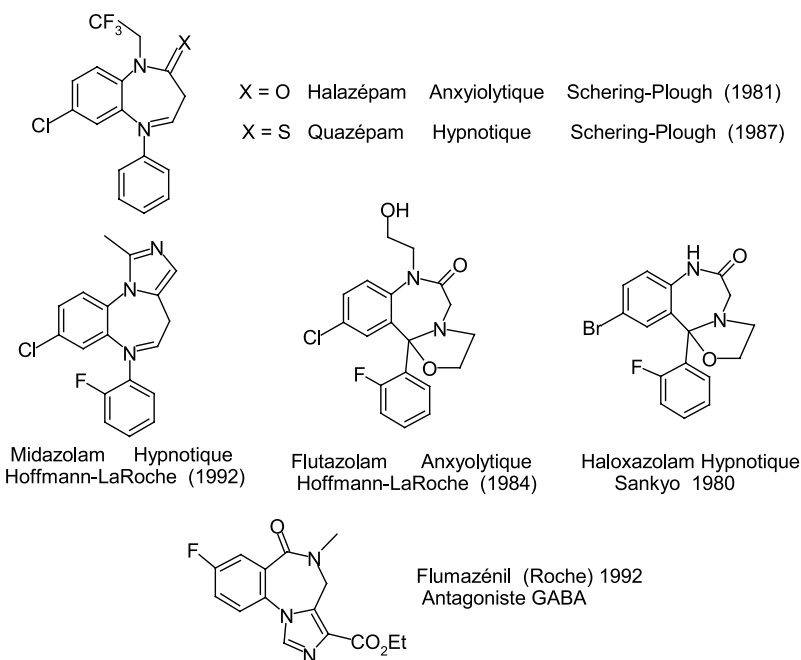


FIG. 8.24 – Benzodiazépines fluorées.

8.3.4 Autres médicaments du système nerveux

Des composés fluorés sont utilisés ou développés comme neuroprotecteurs, myorelaxants et comme anticonvulsivants (figure 8.25).

– Le **progabide** est un anticonvulsivant, agoniste des récepteurs GABA_A et GABA_B, il est prescrit pour le traitement de l'épilepsie.

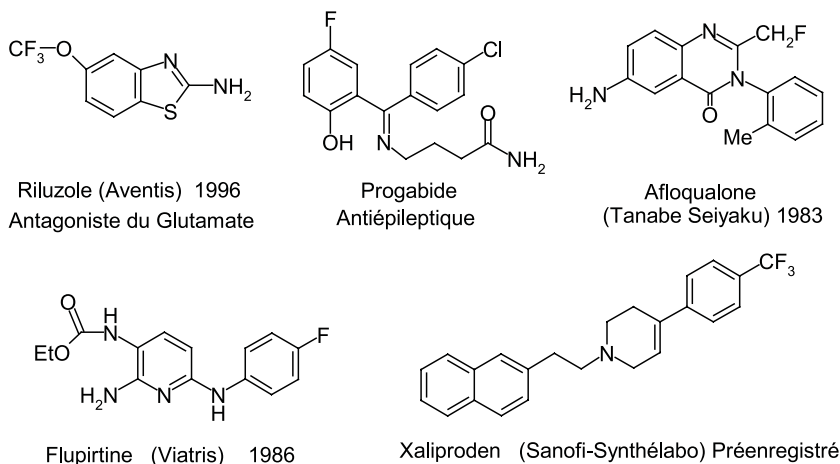


FIG. 8.25 – Autres composés fluorés du système nerveux.

– Le ***riluzole*** est un neuroprotecteur, antagoniste du récepteur du glutamate, utilisé pour le traitement de la sclérose amyotrophique latérale. L'action neuroprotectrice est liée à une réduction de la libération de glutamate, ainsi qu'à une probable inhibition des canaux sodiques.

– Le ***xaliproden*** est un agoniste 5HT_{1A} , également agoniste du facteur de croissance des nerfs (NGF) ; il est actuellement en préenregistrement comme neuroprotecteur dans le traitement de maladies neurodégénératives.

– Le ***afloqualone*** est un antagoniste nicotinique prescrit comme myorelaxant. Il possède un groupe monofluorométhyle, un motif rare en chimie médicinale.

– La ***flupirtine*** est un analgésique agissant au niveau central, il est prescrit comme antimigraineux. Il est à la fois antagoniste NMDA non spécifique et agoniste des récepteurs opiacés. Ses effets neuroprotecteurs dans les maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer et maladies à prion) sont étudiés [19].

8.4 Médicaments des maladies inflammatoires et/ou immunitaires

Dans ce paragraphe, nous trouverons des médicaments ayant des indications thérapeutiques très variées (inflammation, allergie, asthme, maladies de la peau, arthrite, traitement de la douleur, etc.). Ces familles de composés ont des modes d'action multiples et très différents. Nous verrons des composés à la fois anti-inflammatoires et immunosuppresseurs comme les fluorocorticoïdes,

qui agissent au niveau des récepteurs nucléaires, de purs antiallergiques inhibiteurs de récepteurs de l'histamine, des prostaglandines et enfin des anti-inflammatoires et antalgiques, inhibiteurs d'enzymes de la cascade arachidonique (AINS), etc.

8.4.1 Fluorocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont des hormones métaboliques essentielles qui jouent un rôle central avec de multiples implications. Ils agissent au niveau de récepteurs nucléaires, qui agissent au niveau des facteurs de transcription des gènes codant pour les protéines impliquées dans le contrôle de l'inflammation.

L'inhibition de la transcription de gènes codant pour la phospholipase A₂ (PLA₂) et l'activation du gène codant pour son inhibiteur physiologique, la lipocortine, réduisent la libération de l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires. La conséquence en est la diminution de la synthèse de ses métabolites (prostaglandines, leucotriènes, thromboxanes, PAF), ce qui explique au moins partiellement les propriétés anti-inflammatoires des glucocorticoïdes.

Par ailleurs, les glucocorticoïdes répriment la synthèse du NF- κ B (Nuclear Factor κ B), un activateur de la transcription des gènes à l'origine de la synthèse de molécules pro-inflammatoires (TNF, interleukine 1 et 2, cyclooxygénase 2, etc.). Ils neutralisent également partiellement une protéine hétérodimérique, l'AP-1, formée des protéines *Fos* et *Jun*, qui activent la transcription de plusieurs gènes impliqués dans la synthèse de plusieurs protéines pro-inflammatoires : NO synthase (NOS), cyclooxygénase 2 (COX-2), PLA₂.

Nous ne reviendrons pas sur l'historique et le rôle de la fluoration sur l'activité des corticoïdes (*cf.* chapitre 4). Rappelons seulement que les fluorocorticoïdes ont été les premiers composés fluorés à avoir été utilisés en clinique. La présence d'atomes de fluor augmente l'activité glucocorticoïde tout en diminuant l'activité minéralocorticoïde, responsable de la rétention sodée, le principal inconvénient des corticoïdes. Les fluorocorticoïdes sont des médicaments majeurs utilisés comme anti-inflammatoires dans de très nombreuses indications : rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde), ORL (asthme, rhinites), neurologie (œdème cérébral), dermatologie, antiallergique (choc anaphylactique, œdème de Quincke, etc.).

L'atome de fluor peut être présent sur le corticoïde en position 9 α , en 6 α ou simultanément sur ces deux positions (***difluprednate***) (figure 8.26). À partir du squelette de base (qui possède un système 1,4 diénique, une chaîne hydroxyméthylacétone en 17 et un hydroxyle en 11 β), de très nombreux composés ont été préparés avec pour principales autres variations structurales :

- la présence en position 16 d'un substituant (Me ou OH), ce type de substitution contribue également à diminuer l'activité minéralocorticoïde. Le substituant peut être α (***dexaméthasone***, ***paraméthasone***, ***fluméthasone***)

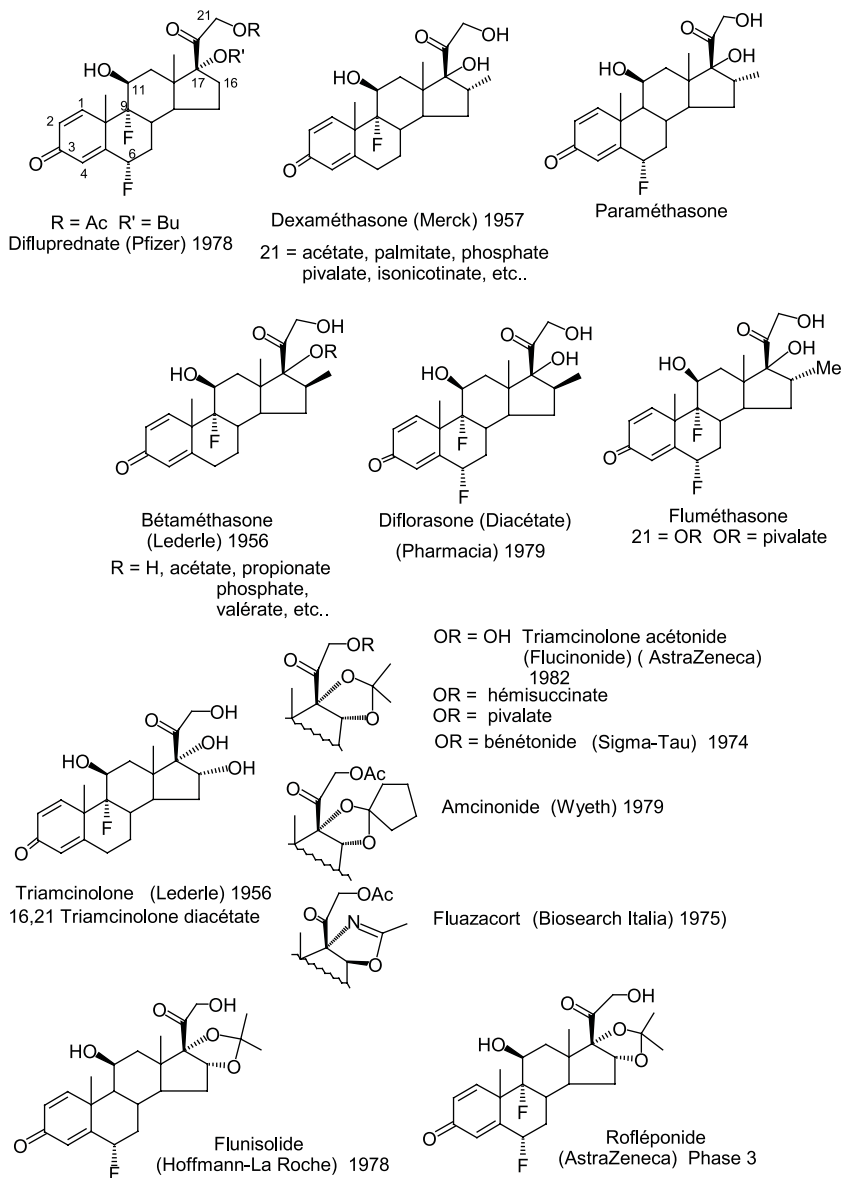


FIG. 8.26 – Exemples de fluorocorticoïdes.

(16 α -Me) ou β (*bétaméthasone*, *diflorasone*) (16 β -Me) (figure 8.26). Lorsqu'un hydroxyle est présent en position 16 α (*triamcinolone*), il est fréquemment engagé dans un acétonide (*flunisolide*, *rofléponide*, etc.);

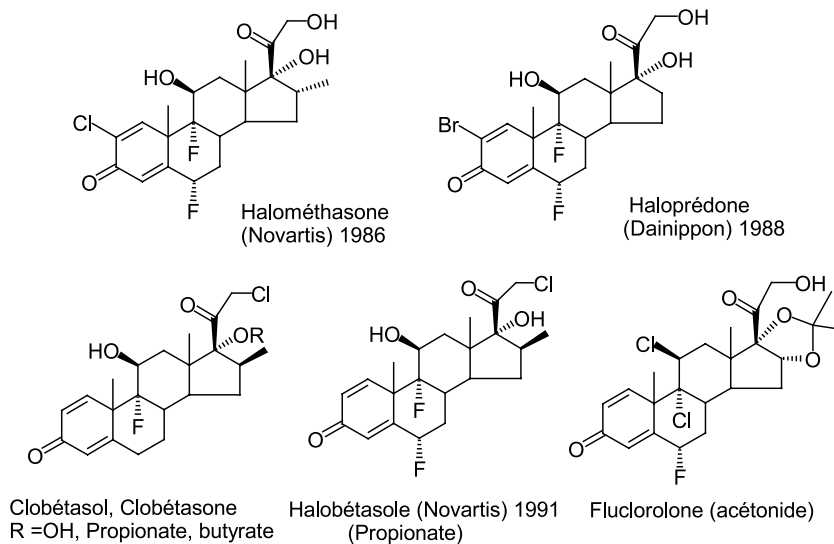


FIG. 8.27 – Fluorocorticoïdes halogénés.

- la présence d'un autre halogène en 2 (*halométhasone*, *haloprédone*) ou en 21 pour remplacer l'hydroxyle (*clobétasol*, *halobétasol*). La *fluclorolone* est un fluorocorticoïde atypique, dans lequel le 11 β -OH et le fluor en 9 sont remplacés par des atomes de chlore (figure 8.27) ;
- l'absence de l'hydroxyle-17 (*desoximéthasone*, *fluocortolone*, *diflucortolone*, *fluocortine*) (figure 8.28).

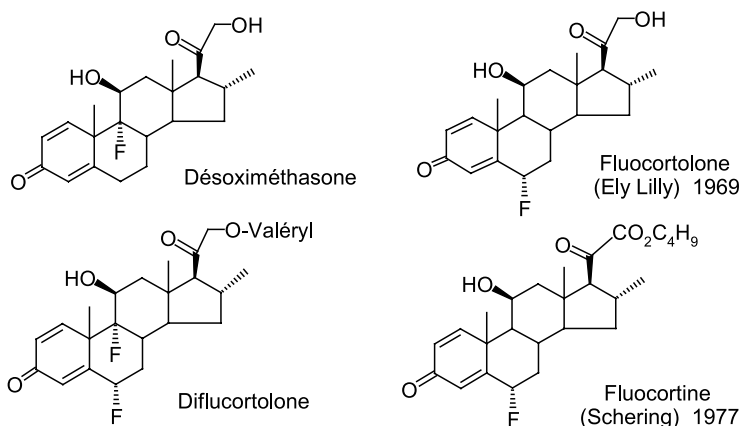


FIG. 8.28 – Fluorocorticoïdes dépourvus de substitution 17-hydroxyle.

Outre ces grandes familles, il faut citer un certain nombre de produits plus atypiques : la **fluocortine** possède un groupe ester en place de l'hydroxyméthyle-20 (figure 8.28), la **fluticasone** qui possède un groupe fluoro-esther en position 17, la **fluorométholone** qui est méthylée en position 6α , le **fluprédnidène** dont la position 16 est substituée par un méthylène exocyclique (figure 8.29).

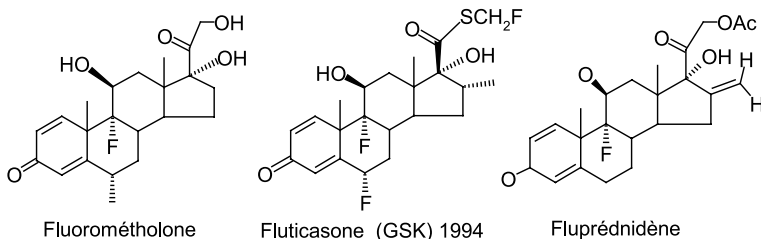


FIG. 8.29 – Fluorocorticoïdes atypiques.

Signalons des minéralocorticoïdes, plus actifs que le cortisol (**fludrocortisone**, **fludroxycortide**), ils ne possèdent pas de double liaison Δ -1, ce qui contribue à diminuer les activités glyco-corticoïdes et anti-inflammatoires (figure 8.30).

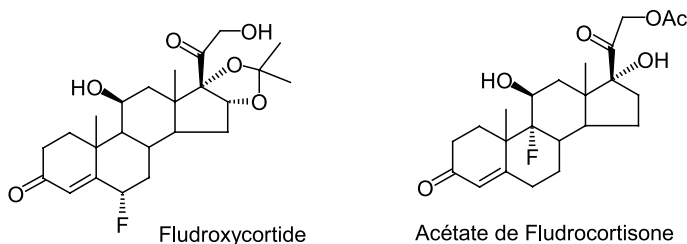


FIG. 8.30 – Fluorocorticoïdes à propriétés minéralocorticoïdes.

Ces diverses variations structurales, conjuguées avec l'estérification des hydroxyles 17 et 21, dans le but d'obtenir des formes retards ou topiques, ont conduit à de très nombreuses spécialités. Des formulations galéniques diverses pour l'administration orale, locale ou par voie d'aérosol ont été développées. Elles correspondent à plus d'une vingtaine de composés actuellement utilisés (figures 8.26–8.29).

Bien qu'étant déjà des produits anciens, les fluorocorticoïdes restent les médicaments majeurs dans le traitement de l'inflammation, de l'allergie et de l'asthme ainsi qu'en dermatologie et en ophtalmologie. Ce domaine reste d'actualité comme le montrent les nouvelles spécialités qui sont régulièrement lancées.

Les fluorocorticoïdes sont produits à l'échelle de la tonne pour les plus utilisés (par ex : 1,1 tonne en 2001 pour la fluticasone). Cette production industrielle des fluorocorticoïdes a été pour le chimiste un triple défi tenant à : la disponibilité du stéroïde précurseur, l'emploi de réactifs de fluoration difficiles à mettre en œuvre et enfin au nombre important d'étapes de synthèses chimiques ou de fermentation (figure 8.31).

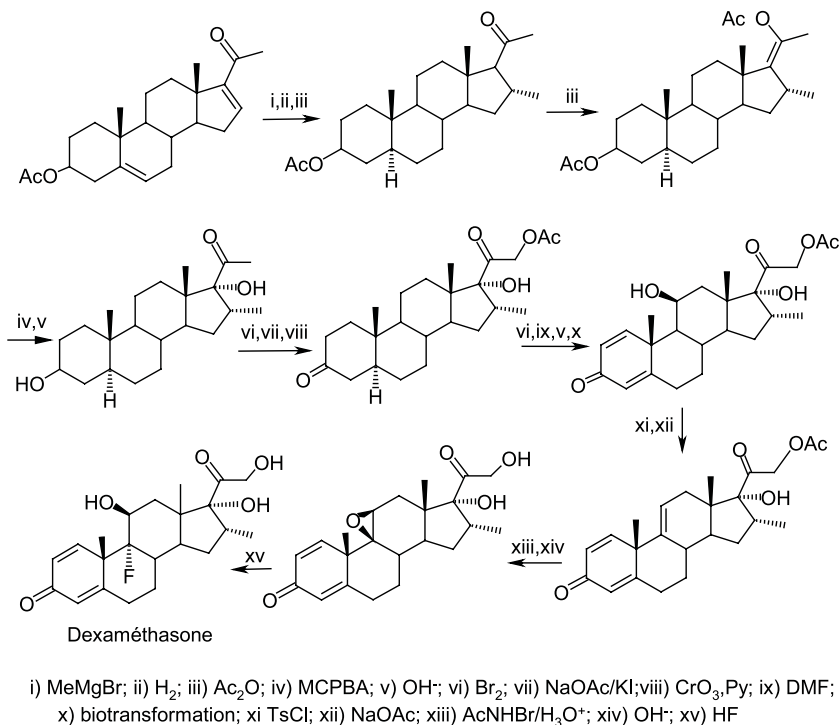


FIG. 8.31 – Synthèse de la dexaméthasone [21].

L'accès aux corticoïdes à partir de stéroïdes d'origine animale ou végétale a fait l'objet d'importantes études. Des stérols accessibles en tonnage élevé comme la diosgénine, l'hécogénine, le stigmastérol, le β -sitostérol et les acides biliaires ont été les précurseurs industriels de l'hydrocortisone [20]. Actuellement les procédés industriels utilisent les acides biliaires qui conduisent à l'acétoxydéshydroprégnénolone comme précurseur (figure 8.33) [21c], ou bien le mélange brut de β -sitostérol et de stigmastérol, issu de l'huile de soja, dont la fermentation conduit à la 9 α -hydroxy-androsténolone [22]. La déshydratation peut être réalisée sélectivement pour conduire au composé Δ -9-11, la chaîne prégnane est ensuite reconstruite (figure 8.32) [22].

Dans tous les cas, l'introduction de l'atome de fluor en 9 α est réalisée par la méthode de Fried, qui reste sans alternative (figure 8.31) [23].

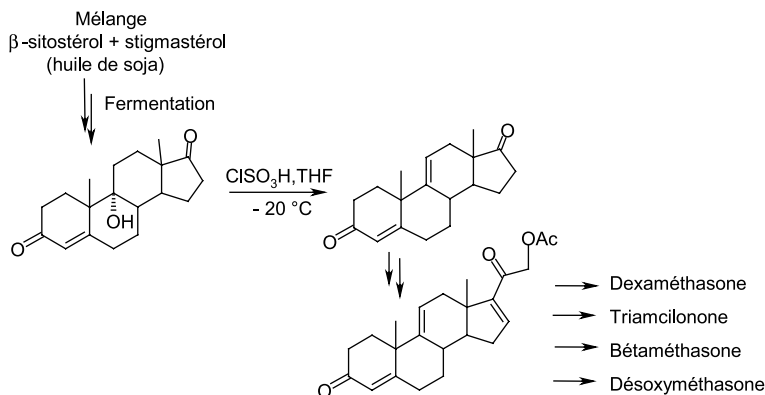


FIG. 8.32 – Procédé Upjohn de synthèse de précurseurs des 9α -fluorocorticoïdes [22].

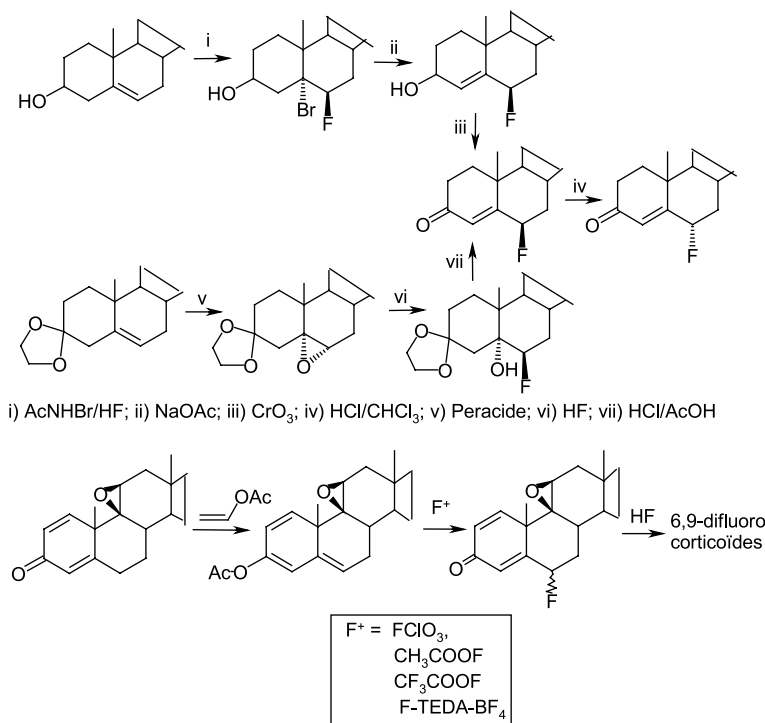


FIG. 8.33 – Préparation des 6α ou 6β -fluorocorticoïdes.

L'introduction du fluor en position 6 peut être réalisée de différentes manières : fluorohalogénéation [24], *via* l'époxyde 5 α -6 α [25], fluoration électrophile (FCIO₃, CF₃COONa/F₂, et maintenant F-TEDA-BF₄) (figure 8.33) [20, 26, 27]. La stéréochimie de la fluoration électrophile dépend du réactif utilisé, toutefois le composé 6 α est généralement majoritaire. En milieu acide, il est possible d'isomériser les composés 6/ β -F en composé 6 α -F [28]. Les méthodes d'introduction du fluor en position 6 basées sur la fluoration électrophile sont bien adaptées à l'introduction ultérieure d'un fluor en 9.

8.4.2 Autres antiallergiques : antagonistes des récepteurs histaminiques H₁

Contrairement aux multiples effets des fluorocorticoïdes, les antagonistes des récepteurs histaminiques H₁ sont des médicaments purement antiallergiques.

L'*astémizole*, la *mizolastine*, le *tecastémizole*, la *lévocabastine*, sont des inhibiteurs des récepteurs histaminiques H₁ prescrits en particulier pour les rhinites allergiques (figure 8.34). Ils franchissent mal la barrière hématoencéphalique, leurs effets restent périphériques ; ils ne sont donc que peu ou pas sédatifs. Les trois premiers possèdent le même motif *N*-*p*-fluorobenzyl benzimidazole.

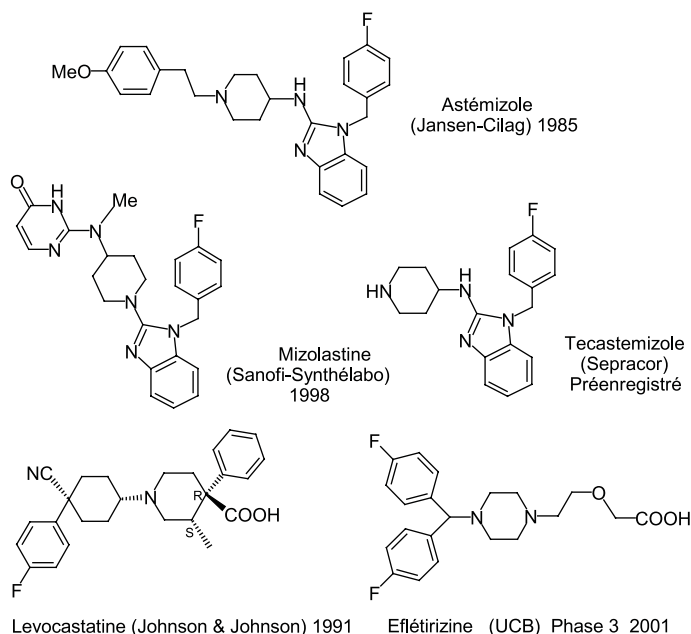


FIG. 8.34 – Antagonistes fluorés des récepteurs histaminiques H₁.

L'*eflétirizine* est en développement (phase 3), sa structure se rapproche de celle de la *cétirizine*, actuellement sur le marché.

8.4.3 Médicaments de l'asthme et de l'insuffisance respiratoire

D'autres médicaments, parallèlement aux fluorocorticoïdes, sont prescrits pour le traitement de l'asthme et de l'insuffisance respiratoire : ce sont en particulier des bronchodilatateurs.

8.4.3.1 Agoniste adrénergique β -2

Le *mabutérol*, ce bronchodilatateur prescrit pour l'asthme, est un agoniste adrénergique β -2 plus puissant et sélectif que le salbutamol, le médicament de référence (figure 8.35).

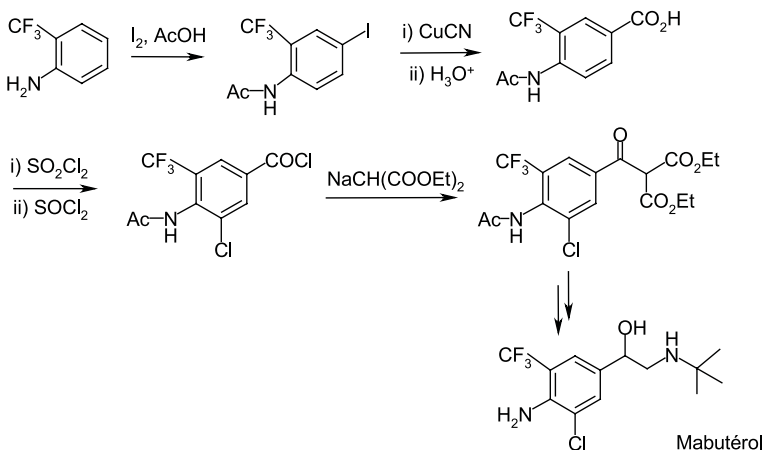


FIG. 8.35 – Synthèse du mabutérol [29].

8.4.3.2 Autres médicaments de l'asthme

Le *ramatroban* est un composé antiallergique récent prescrit dans le traitement de l'asthme. C'est un antagoniste des récepteurs de la prostaglandine H_2 et du thromboxane A_2 (figure 8.36).

Le *bromure de flutropium*, est un antagoniste muscarinique et histaminique ; c'est un dérivé de l'atropine sans ses effets cholinergiques centraux. Il est prescrit comme antitussif et dans le traitement de l'asthme (figure 8.36).

L'*almitrine* est un stimulant respiratoire utilisé pour le traitement de l'insuffisance respiratoire. C'est un agoniste de neurotransmetteurs dont le mécanisme d'action est mal connu (figure 8.36).

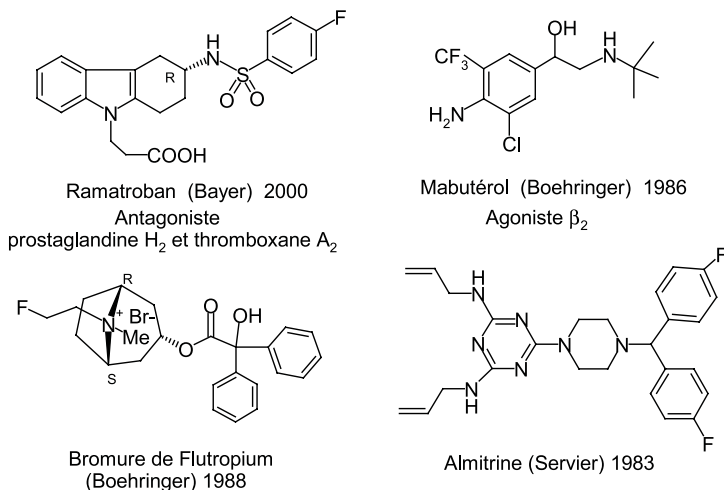


FIG. 8.36 – Autres antiallergiques et médicaments de l'asthme.

8.4.4 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) fluorés

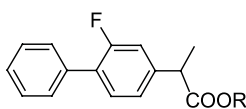
Les AINS sont généralement prescrits comme, analgésiques, antiarthritiques et anti-inflammatoires, y compris pour des traitements locaux en dermatologie. Ce sont des inhibiteurs des cyclooxygénases. Les AINS de première génération inhibent indistinctement les deux types de cyclooxygénases, type I (COX-1) et type II (COX-2). La COX-1 est constitutive, alors que la COX-2 est induite par les phénomènes inflammatoires. L'inhibition de la COX-1 empêche également la formation de prostaglandines protectrices de la muqueuse gastrique, d'où les effets ulcérogènes des inhibiteurs de la COX-1. Ceci explique l'intérêt de trouver des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, qui pourront être en principe des anti-inflammatoires dépourvus d'effets ulcérogènes. Des effets secondaires graves au niveau vasculaire, ayant nécessité des retraits du marché semblent compromettre l'avenir de ces produits.

Parmi les composés fluorés représentés dans les grandes familles d'AINS (figure 8.37), on trouve :

- des dérivés arylacétiques : le **flurbiprofène** et le **sulindac**. Le (*R*)-flurbiprofène est actuellement en phase 2 d'essais clinique pour le traitement du cancer (prostate et colon) par voie orale ; c'est un inhibiteur du facteur de transcription NF- κ B, comme l'aspirine.

Outre ses propriétés anti-inflammatoires, le sulindac, *via* son métabolite de-soxygéné, le sulfure, inhiberait la croissance des cellules tumorales colorectales et induirait l'apoptose [30]. Cette activité antitumorale, indépendante de l'inhibition de la cyclooxygénase, est probablement liée à l'inhibition de

Acides arylacétiques



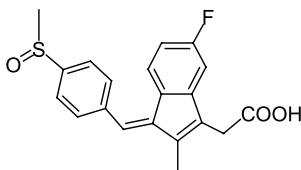
Flurbiprofène (Abbott)

R = H

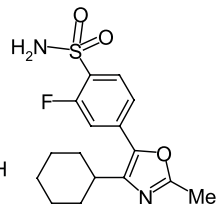
Lipo-flurbiprofène

(Kaken) 1992

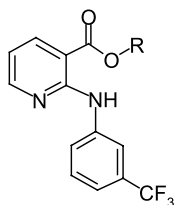
R = CH(Me)-OAc



Sulindac (Merck) 1976

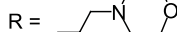
JTE-522 (Japan Tobacco)
Phase 3

Dérivés anthraniliques

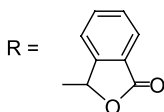


Acide niflumique (R = H)

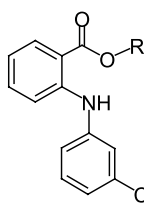
Morniflumate



Talniflumate (Bago) 1982



R =



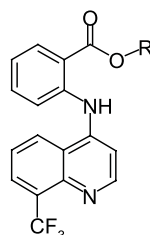
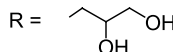
Acide flufénamique

R = H

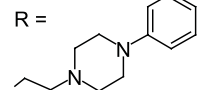
Étofénamate (Bayer) 1977

R = CH₂CH₂OC₂H₄OH

Ufénamate (Abbott) 1984

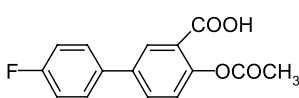
R = C₄H₉Floctafénine
(Aventis) 1976

Antrafénine

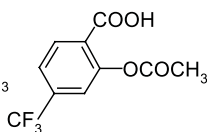


R =

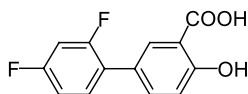
Dérivés salicylés



Flufenisal



Triflusal (Uriach) 1981



Diflunisal (Merck) 1978

FIG. 8.37 – Anti-inflammatoires (AINS) et antalgiques fluorés.

l'activité de la PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor). Ceci pourrait être à l'origine de l'observation d'une activité préventive du sulindac pour l'apparition de ces cancers. D'autre part, un autre de ses métabolites, sa forme oxydé, l'*exulind*, une sulfone, est un inducteur de l'apoptose, actuellement en phase 3 pour le traitement de tumeurs (figure 8.5) ;

- des dérivés d'acides anthraniliques : *acide niflumique*, *morniflumate*, *talniflumate*, *acide flufénamique*, *étofénamate*, *ufénamate* etc.

Bien qu'étant des analgésiques et non des AINS, nous citerons ici la **floc-tafénine** et la glifanine (antrafenine), qui sont des dérivés de l'acide anthranilique ;

- des dérivés salicylés : **flufénisal**, **diflunisal** et le **trifusal**. Ce dernier est développé actuellement comme antithrombotique, car il est également inhibiteur de la phosphodiésterase de l'AMP cyclique ;
- une molécule atypique, le **JTE-522**, actuellement en phase 3.

Les inhibiteurs spécifiques de la COX-2, arrivés récemment sur le marché, seraient en principe dépourvus d'effet ulcérogène gastroduodénal. Le **célécoxib** est l'un des principaux représentants de ces inhibiteurs sélectifs. Sa production de 450 tonnes/an en fait un produit fluoré leader, un autre inhibiteur sélectif de COX-2, le **lumaracoxib** est en phase 3 (figure 8.38). Des retraits du marché affectent cette série suite à de multiples accidents cardiaques.

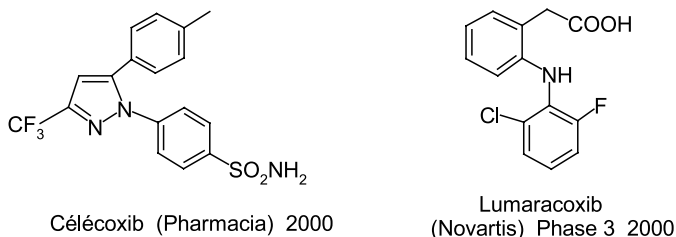


FIG. 8.38 – Inhibiteurs spécifiques de la COX-2.

8.5 Médicaments du système cardiovasculaire

8.5.1 Hypolipémiants

8.5.1.1 Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

Les statines sont des médicaments hypocholestémifiants : elles inhibent la HMG-CoA réductase, l'enzyme qui permet la synthèse de l'acide mévalonique, une étape-clé de la biosynthèse du cholestérol.

L'**atorvastatine**, la **rosuvastatine** et la **fluvastatine** sont des statines fluorées correspondant à la pharmaco-modulation de la **simvastatine** (figure 8.39). Ce sont des médicaments importants par leur tonnage et leur chiffre d'affaire (81 tonnes pour l'Atorvastatine, 7000 Ms \$).

Le **benfluorex** est un inhibiteur de l'HMG-CoA dont la structure s'apparente à celle d'une phénéthylamine. Il a été retiré du marché, de même que son énantiomère (*D*), la **dexfenfluramine**, en raison d'accidents graves d'hypertension artérielle pulmonaire lors d'associations médicamenteuses.

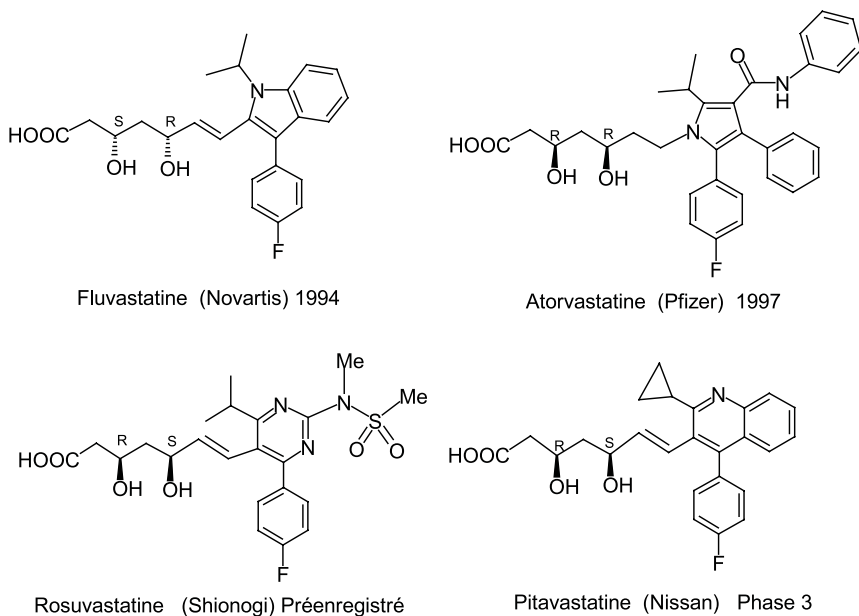


FIG. 8.39 – Inhibiteurs fluorés de l'HMG-CoA.

8.5.1.2 Inhibiteur de l'absorption du cholestérol

– L'**ézétimibe** est un inhibiteur de l'absorption du cholestérol au niveau intestinal (préenregistré). Il abaisse le taux de cholestérol lié aux protéines de basse densité (LDL-C). Il est développé pour le traitement de l'hypercholestémie, en association avec des statines (figure 8.40).

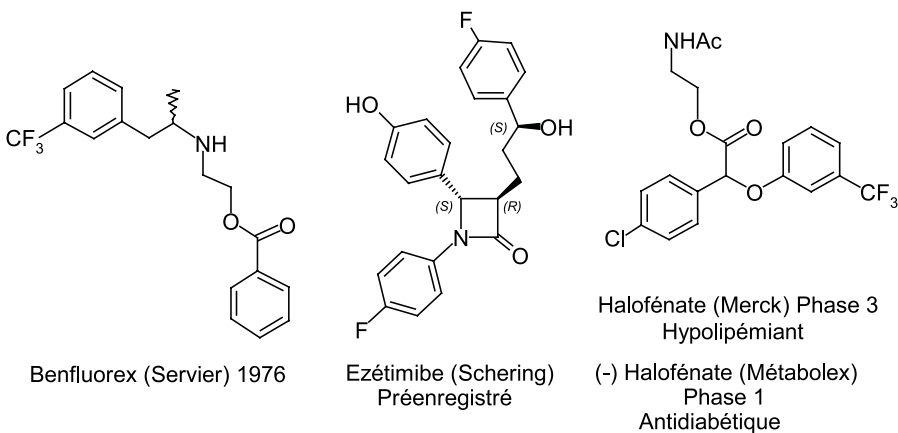


FIG. 8.40 – Composés fluorés hypolipémiants.

8.5.1.3 Ligand des récepteurs PPAR- γ

Le **(-)-halofénate**, l'isomère lévogyre de l'halofénate, précédemment développé comme hypolipémiant, est actuellement en développement (phase 1) comme antidiabétique. Cet agoniste des récepteurs nucléaires du PPAR- γ a une structure différente de celles des *glitazones* actuellement commercialisées (figure 8.40).

8.5.2 Antihypertenseurs

8.5.2.1 β -Bloquants

– Le **butofilol** et le **nébivolol** sont des antagonistes adrénergiques β possédant le pharmacophore caractéristique des β -bloquants (propanolol) utilisés dans le traitement de l'hypertension. Le nébivolol est un antagoniste sélectif β_1 (figure 8.41).

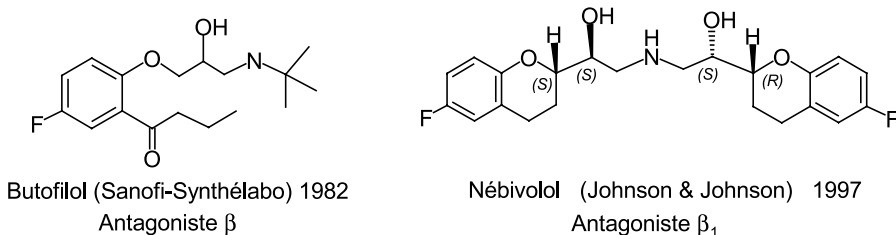


FIG. 8.41 – β -bloquants antihypertenseurs fluorés.

8.5.2.2 Antihypertenseurs centraux et autres

– La **flutonidine** est un proche analogue de la *clonidine*, agoniste des récepteurs présynaptiques adrénergiques α_2 centraux mais aussi périphériques. Son développement comme hypotenseur semble avoir été récemment interrompu (figure 8.42).

– La **kétansérine** est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques périphériques 5-HT₂, utilisé dans le traitement de l'hypertension.

– Le **travoprost** est un agoniste sélectif du récepteur de la prostaglandine F_{2 α} prescrit comme traitement topique de l'hypertension oculaire et du glaucome.

8.5.2.3 Diurétiques

Le **bendrofluméthiazide**, l'**hydrofluméthiazide** et le **paraflutizide** sont des dérivés diurétiques thiazidiques fluorés utilisés dans le traitement de l'hypertension (figure 8.43). Seul le premier est encore commercialisé en France.

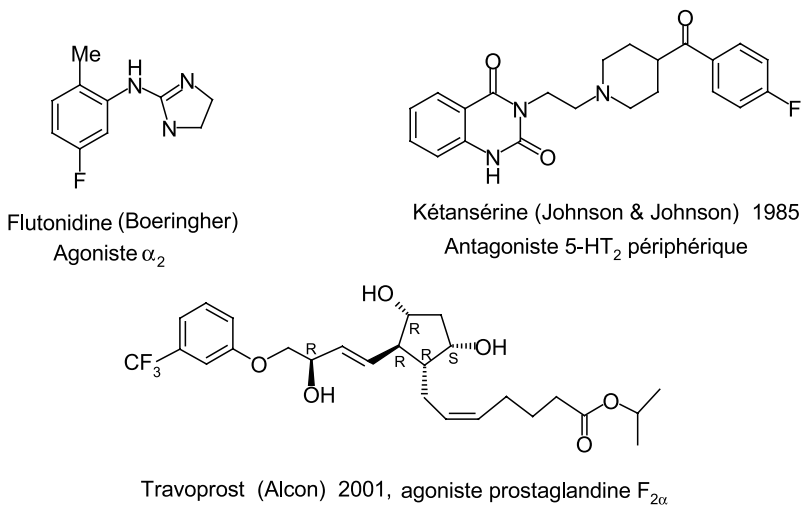


FIG. 8.42 – Autres antihypertenseurs fluorés.

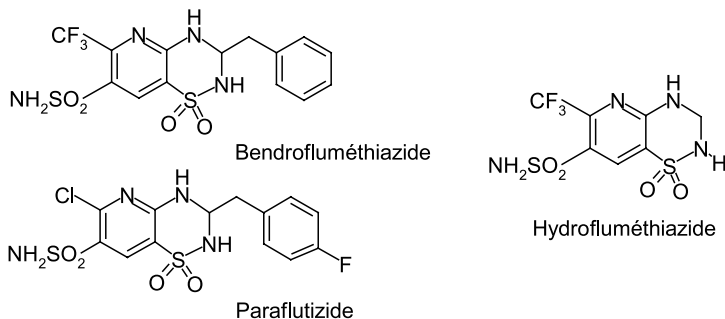


FIG. 8.43 – Diurétiques thiazoliques fluorés.

8.5.2.4 Vasodilatateurs (antagonistes des canaux calciques)

La *lidoflazine*, la *flunarizine* et la *lomérizine* sont des vasodilatateurs. Les structures de ces antagonistes canaux calciques sont assez proches (figure 8.44). La lidoflazine est utilisée comme vasodilatateur coronarien, la flunarizine et la lomérizine ont des effets cérébraux dominants, ils sont prescrits comme antimigraineux et dans la prévention des vertiges.

8.5.3 Anti-arythmiques (antagonistes des canaux sodiques)

Le *flécaïnide* est un inhibiteur sélectif des canaux sodiques sans action sur les canaux potassiques. C'est un antiarythmique de classe I, actif surtout

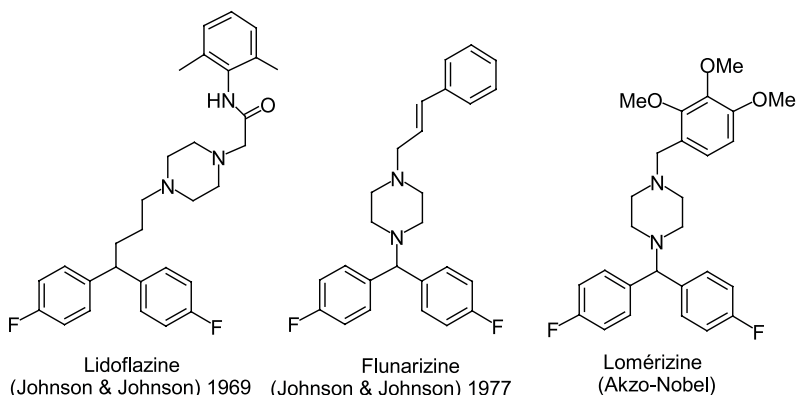


FIG. 8.44 – Antagonistes fluorés de canaux calciques.

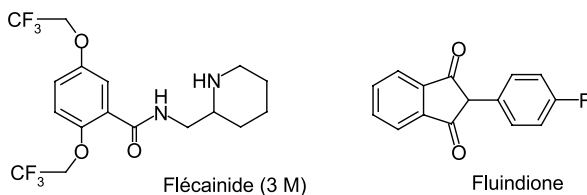


FIG. 8.45 – Inhibiteur des canaux sodiques et anticoagulant fluorés.

sur les troubles ventriculaires. Ce composé possède deux substituants trifluoroéthyles. Ce type de substituant, qui apporte à la fois stabilité métabolique et lipophilie, est introduit par réaction du triflate de trifluoroéthyle sur l'hydroquinone (figure 8.45).

8.5.4 Anticoagulants

La **fluindione** est l'analogue *p*-fluoré de la **phénindione**, un antagoniste compétitif de la vitamine K, utilisé comme anticoagulant. La demi-vie plasmatique est fortement augmentée par rapport à celle de la phénindione (de 10 à 30 h) grâce à la présence de l'atome de fluor (figure 8.45).

8.6 Médicaments du système digestif

– Le **cisapride** est un stimulant de la motricité gastrointestinale qui était largement prescrit, avant son retrait récent lié à de graves accidents cardiaques. C'est un antagoniste sérotoninergique 5-HT₄ non sélectif.

– Le **mosapride** est un benzamide proche du cisapride, utilisé comme antiémétique. Il est à la fois antagoniste 5-HT₃, agoniste 5-HT₄ et antagoniste dopaminergique (figure 8.46).

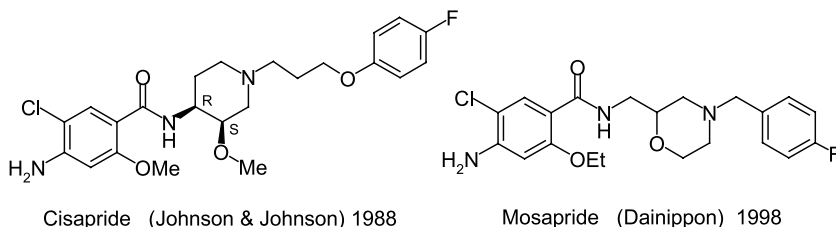


FIG. 8.46 – Antiémétiques sérotoninergiques fluorés.

– L'**aprépitant** est un ligand du récepteur de la substance P (neurokinine 1). Il est développé en phase 3 à la fois comme antiémétique pour les patients en chimiothérapie anticancéreuse, et comme antidépresseur (figure 8.47).

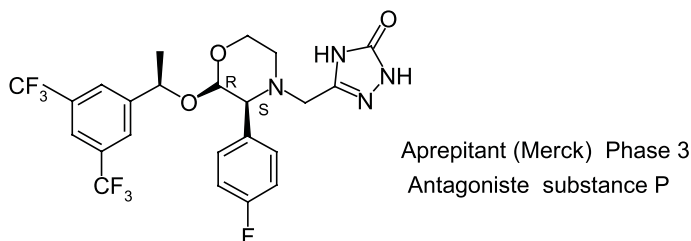


FIG. 8.47 – Antiémétique fluoré, ligand du récepteur de la neurokinine.

– Le **pantoprazole** et le **lansoprazole** sont deux benzimidazoles, proches analogues de l'**oméprazole**, le médicament « leader » sur le marché économiquement très important des antiulcéreux et des antireflux gastro-oesophagien (lansoprazole : 62 tonnes en 2001). Ce sont des inhibiteurs de la pompe à proton ATP dépendante. Les énantiomères lévogyres, au niveau du sulfoxyde, de ces deux composés font l'objet d'un développement préclinique. Le **pantaprazole** est un éther difluorométhylé, ce motif structural est encore rare en chimie médicinale (figure 8.48).

– La **nitisinone** est un inhibiteur de la 4-hydroxyphényl pyruvate déshydrogénase (4-HPPD). À l'origine développé comme herbicide, il est actuellement utilisé pour prévenir les dommages hépatiques (cirrhoses, cancer, etc.) d'une maladie héréditaire (tyrosinémie de type 1), liée à l'absence de fumarylacétoacétase, l'enzyme qui assure le dernier stade de la dégradation de la tyrosine (figure 8.49).

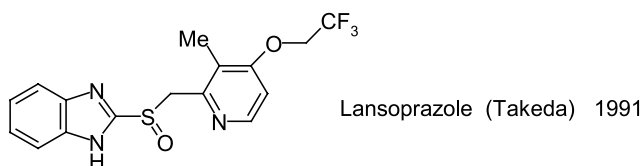
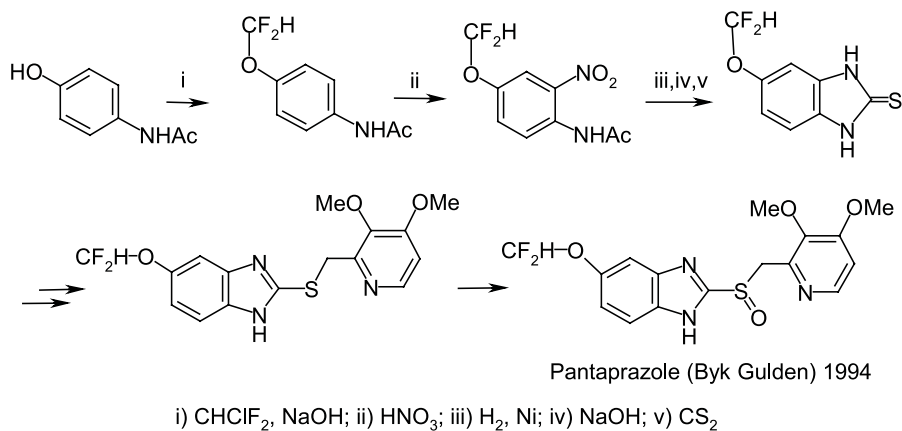


FIG. 8.48 – Inhibiteurs fluorés de la pompe à protons [31].

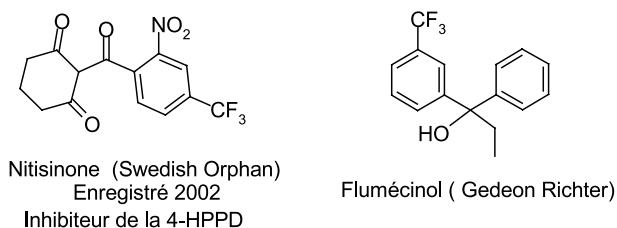


FIG. 8.49 – Autres médicaments fluorés du système digestif.

– Le **flumécinol**, un inducteur des enzymes du métabolisme hépatique (enzymes à cytochrome P-450) était prescrit comme hépatoprotecteur. Sa commercialisation et son développement semblent stoppés.

8.7 Médicaments hormonaux

Ce sont des médicaments agissant sur les récepteurs des hormones stéroïdiennes ; leurs indications sont les cancers hormonaux dépendants, les troubles de la croissance, de la fertilité et de l'hypertrophie de la prostate.

8.7.1 Anti-androgènes

Le **flutamide**, le **nilutamide**, et le **bicalutamide**, comportent le même motif *m*-trifluorométhylaniline, ce sont des antagonistes des récepteurs androgéniques (figures 8.50 et 8.51). Ils sont prescrits pour le traitement du cancer de la prostate en vue de contrôler la croissance des cellules cancéreuses androgènes dépendantes [32].

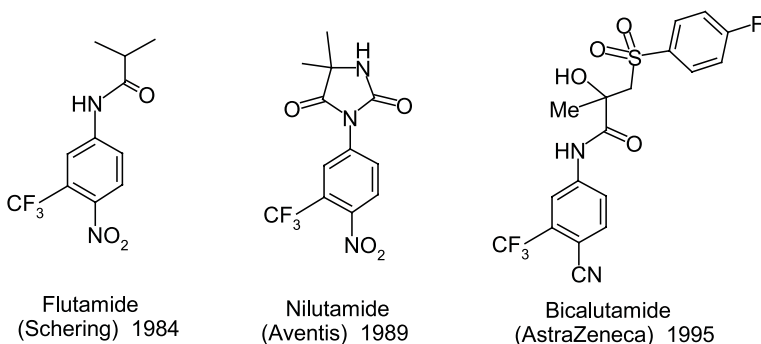


FIG. 8.50 – Antiandrogènes fluorés.

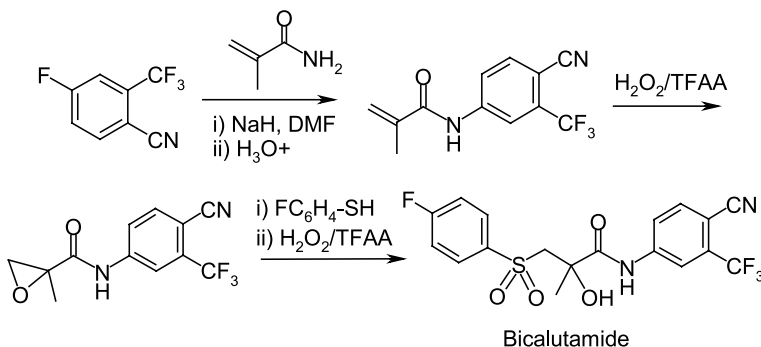


FIG. 8.51 – Synthèse du bicalutamide [33].

8.7.2 Anti-œstrogènes

Le **fulvestrant** est un pur antagoniste des récepteurs oestrogéniques, il empêche la liaison avec l'ADN et la transcription. Il est utilisé dans le traitement des cancers du sein hormonaux dépendants (figure 8.52) [34].

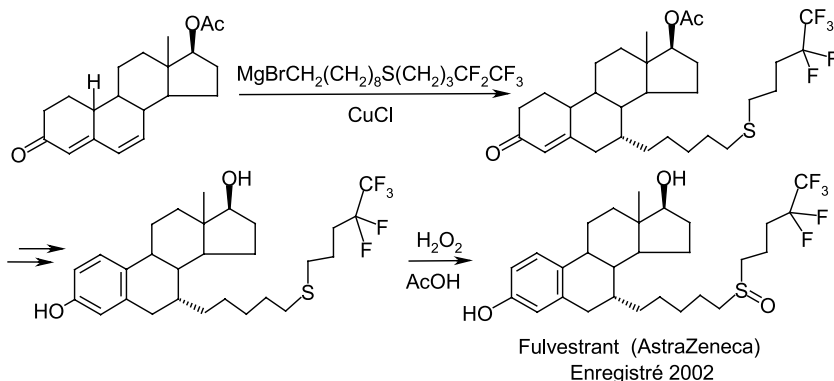


FIG. 8.52 – Synthèse du fulvestrant [34].

8.7.3 Progestatifs

La **flumédroxone** est un progestatif, dérivé du 6-trifluorométhylprégnane. L'introduction du groupe CF_3 est effectué par trifluorométhylation radicalaire ou par le réactif de Umemoto à partir d'un dérivé énolique (figure 8.53) [35].

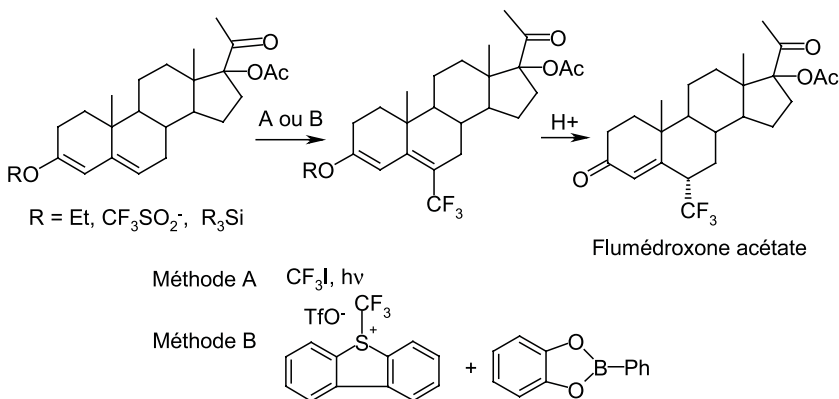


FIG. 8.53 – Synthèse de la flumédroxone [35d].

8.7.4 Médicaments de l'hypertrophie bénigne de la prostate

– Le **dutastéride** est un inhibiteur de la 5α -réductase, il est utilisé pour abaisser le taux de testostérone dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. La synthèse du précurseur fluoré, la 2,4-ditrifluorométhyl aniline, est effectuée à partir du 1,4-diiodobenzène [36].

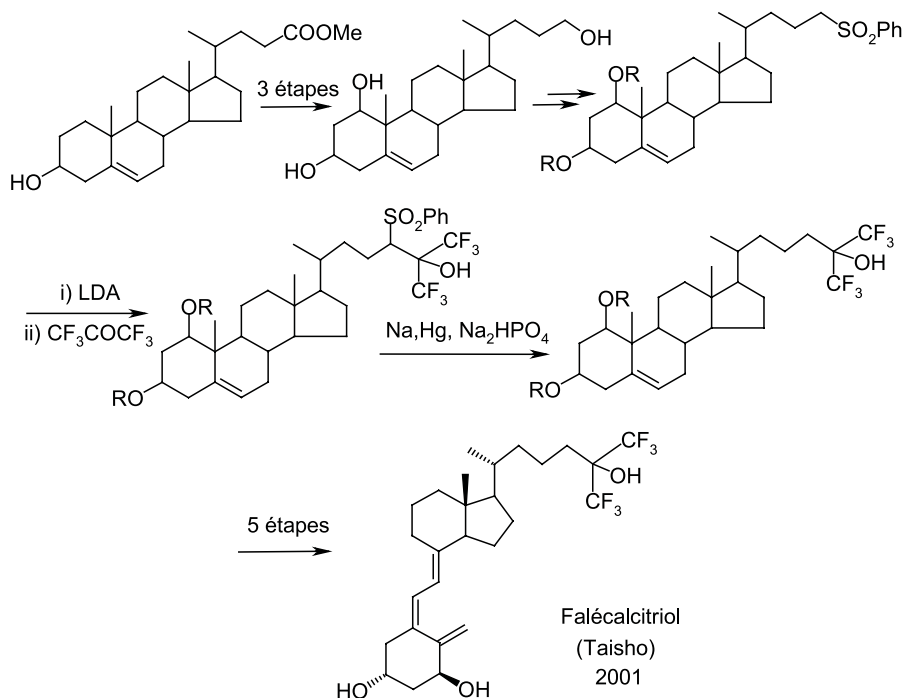


FIG. 8.56 – Synthèse du Falcalcitriol [37].

– Le **léflunomide** est un inhibiteur de l'hydrorotate déshydrogénase, une enzyme impliquée dans la biosynthèse des nucléotides pyrimidiques. Il est prescrit comme immunodépresseur dans le traitement de l'arthrite (figure 8.57).

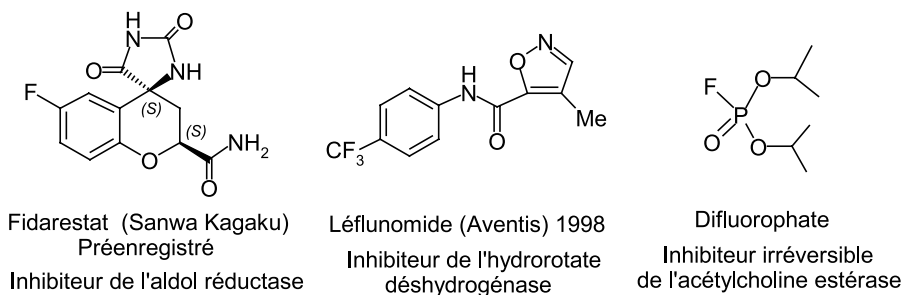


FIG. 8.57 – Inhibiteurs fluorés utilisés comme médicaments.

– Le **difluorophate**, est le fluorophosphate de diisopropyle ; c'est un inhibiteur irréversible (marqueur d'affinité) de la cholinestérase, il est utilisé en

ophthalmologie pour le traitement du glaucome. Il a été retiré du marché en France.

– L'*altropane* et l'*ioflupane* sont des composés se liant à la protéine « transporteur » de la dopamine. Ils sont développés comme agent de contraste en imagerie PET ou SPECT (Single Photon Emission Computer Tomography) pour faciliter le diagnostic de la maladie de Parkinson et d'autres désordres liés à la dopamine. L'*ioflupane* comporte un iode 125 radioactif (figure 8.58).

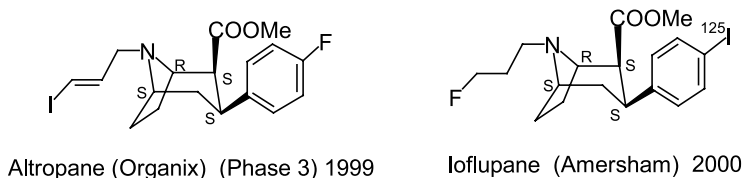


FIG. 8.58 – Agents de contraste à l'iode 125.

8.9 Composés hautement fluorés utilisés en thérapeutique

8.9.1 Anesthésiques volatils

Dans les années 1950, un composé hautement halogéné, l'*halothane*, a commencé à remplacer l'éther de diéthyle, l'éther d'éthyle et de vinyle et le chlorure d'éthyle comme anesthésique. Il avait l'avantage d'être d'une part beaucoup plus sûr d'emploi, évitant les risques de feux et d'explosion car inflammable, et d'autre part d'être plus stable métaboliquement. Aujourd'hui, il est de plus en plus délaissé au profit d'éthers fluorés, qui présentent le même avantage que l'halothane sur le plan de la sécurité, mais qui possèdent une plus grande stabilité métabolique (tableau 8.2). De plus, ces éthers sont relativement peu solubles dans le sang ; or plus la solubilité d'un anesthésique dans le sang est faible, plus rapides sont l'anesthésie et le retour à l'état de veille, conditions indispensables à la qualité de l'anesthésie (tableau 8.2) [38].

Quatre éthers hautement fluorés de faible point d'ébullition sont actuellement utilisés en anesthésie : l'*enflurane*, l'*isoflurane*, le *sévoflurane* et le *desflurane* (figure 8.59) [39]. Ces deux derniers sont les plus utilisés, le sévoflurane est particulièrement utilisé en pédiatrie. Ils possèdent les plus faibles coefficients de partition sang-gaz, le plus faible pourcentage de produits toxiques issus de la métabolisation, et les plus faibles solubilités dans les graisses, ce qui limite encore l'accumulation et les métabolisations ultérieures (tableau 8.2).

La métabolisation de l'halothane libère du chlorure de trifluoroacétyle, apte à acyler des protéines du réticulum endoplasmique hépatique, ce qui les

TAB. 8.2 – Caractéristiques des anesthésiques volatils fluorés [38].

	Eb °C	Coefficient de partage sang/gaz	Temps de récupération de la coordination musculaire (min.)	% de métabolisation
Halothane	50	2,35	47,2	20–45
Enflurane	56	1,91		2,4
Isoflurane	48,6	1,4	23,2	0,2
Sévoflurane	58,6	0,63	14,2	5–10
Desflurane	23,5	0,42	4,7	< 0,1

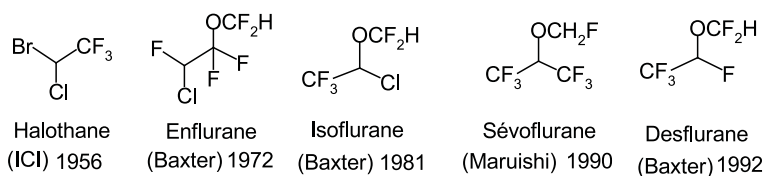


FIG. 8.59 – Anesthésiques volatils fluorés.

rend immunogènes et à l'origine d'hépatites immuno-allergiques (figure 8.60). En revanche, la métabolisation des éthers fluorés est faible du fait de la protection apportée par les atomes de fluor (effet électronique et encombrement stérique). De plus les produits formés (acide trifluoroacétique et ion fluorure) n'apportent pas de toxicité notable. Malgré tout, le sévoflurane subit une métabolisation non négligeable, mais l'hexafluoroisopropanol formé est éliminé sous forme de glucuronide (figure 8.60) [40].

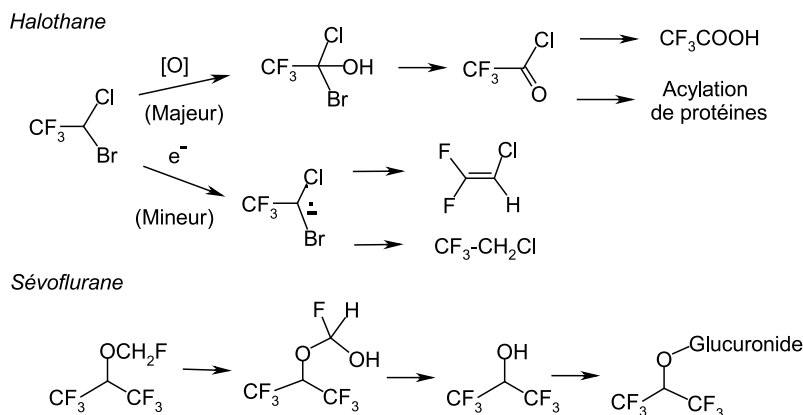
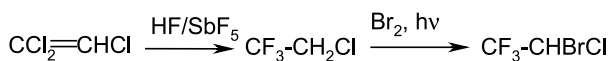


FIG. 8.60 – Métabolisme de l'Halothane et du Sévoflurane [40].

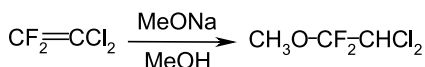
Les éthers fluorés anesthésiques ont peu d'effets indésirables sur le plan cardiaque. Ce sont des vasodilatateurs périphériques puissants et ils provoquent assez couramment des sensations de frissons au réveil, ces effets résultent de leurs interactions avec les canaux calciques.

La principale difficulté de la synthèse des anesthésiques fluorés est le très haut degré de pureté requis, alors que l'élimination des faibles traces d'impuretés est difficile dans le cas de ces composés peu polaires, gazeux ou très volatils. Des exemples de synthèse de ces composés sont reportés sur la figure 8.61 [38,39,41].

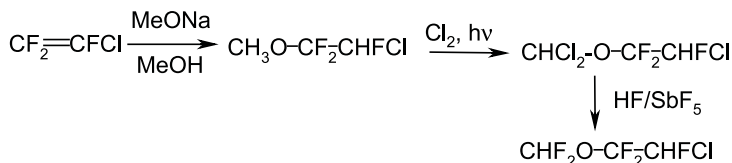
Halothane



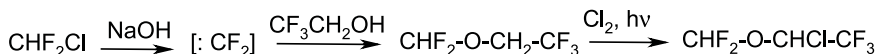
Methoxyflurane



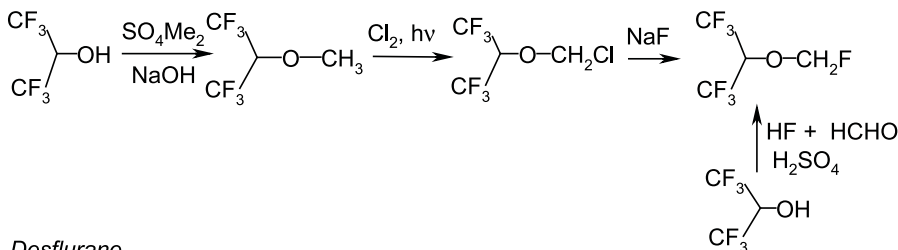
Enflurane



Isoflurane



Sevoflurane



Desflurane

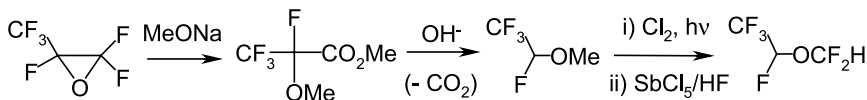


FIG. 8.61 – Synthèses des anesthésiques fluorés volatils [38,39,41].

Il a été longtemps admis que le mode d'action des anesthésiques volatils résultait d'interactions non spécifiques de ces composés lipophiles avec les lipides cérébraux. Un certain nombre de faits semble montrer qu'en fait, les propriétés anesthésiques des éthers fluorés résultent d'interactions spécifiques avec certaines protéines. Ils potentialiseraient l'action du GABA sur son récepteur qui active l'ouverture du canal chlorure. Ils pourraient également inactiver d'autres systèmes comme des récepteurs du glutamate. De telles hypothèses impliquent que l'affinité de l'anesthésique pour sa cible dépend de sa configuration absolue. Pour le vérifier les énantiomères purs de l'halothane, de l'isoflurane et du desflurane ont été synthétisés (figure 8.62) [39, 42]. Aucune différence n'est observée dans les interactions des deux énantiomères de l'isoflurane avec des bicouches lipidiques. Mais l'énantiomère (*S*) de l'isoflurane est deux fois plus actif que l'énantiomère (*R*) vis-à-vis d'un récepteur canal calcique, sensible aux anesthésiques volatils alors qu'ils ne présentent pas de différence d'activité vis-à-vis d'un récepteur insensible aux anesthésiques [43]. L'énantiomère (*S*) de l'isoflurane est également plus actif que le (*R*) vis-à-vis du récepteur nicotinique de l'acétylcholine, et du récepteur GABA_A. Ces premiers éléments suggèrent que les anesthésiques fluorés agissent non seulement au niveau des lipides membranaires mais aussi au niveau de protéines réceptrices.

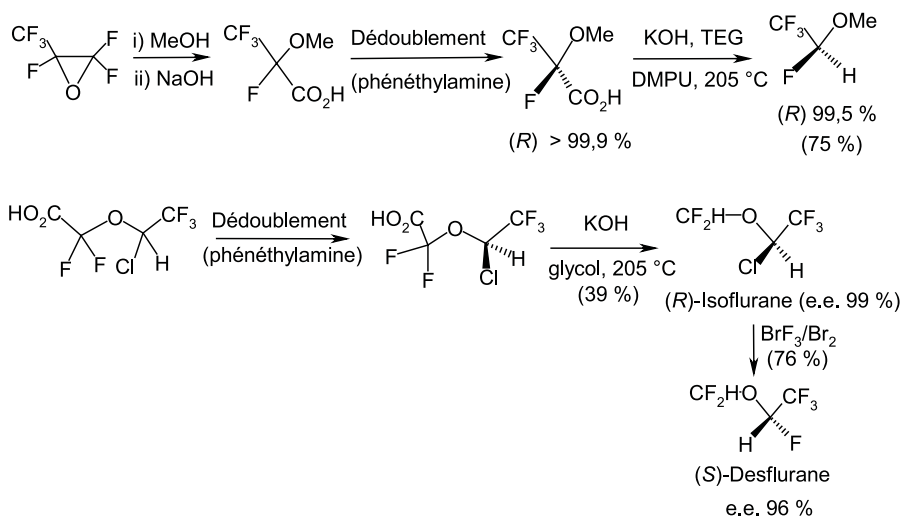


FIG. 8.62 – Synthèses d'anesthésiques fluorés optiquement actifs [42].

Signalons l'emploi du **cryofluorane** ($\text{ClF}_2\text{C}-\text{CF}_2\text{Cl}$) (Fréon 114) comme anesthésique local pour des usages sportifs et dentaires.

8.9.2 Utilisations thérapeutiques des perfluorocarbures

8.9.2.1 Gaz propulseurs pour aérosol

Des chlorofluorocarbures (CFC) (CCl_3F , CF_2Cl_2 , $\text{CFCl}_2\text{CF}_2\text{Cl}$) sont utilisés comme gaz propulseur d'aérosols médicaux destinés à l'administration par inhalation à des doses contrôlées de médicaments dans le traitement de désordres pulmonaires (asthme, bronchite chronique, etc.). Ces gaz propulseurs ne doivent pas être toxiques, avoir un point d'ébullition compris entre -15 et -30 °C, ne pas être solubles dans le principe actif, être ininflammables, et avoir une densité bien adaptée [45].

L'abandon progressif des CFC pour des raisons d'environnement, suite au protocole de Montréal, conduit à rechercher de nouvelles molécules aptes à les remplacer. Les deux candidats les mieux placés pour remplir ce rôle sont $\text{CF}_3\text{-CFH}_2$ (HFC-134a) et $\text{CF}_3\text{-CHF-CF}_3$ (HFC-227). Ils remplissent tous les critères désirés, avec un minimum d'impact sur l'environnement. Une des difficultés particulières pour l'obtention de l'agrément des autorités de contrôle est d'appliquer le code GMP (Good Manufacturing Practice) aux synthèses de ces HFCs, des gaz, qui sont très différents des principes actifs classiques.

8.9.2.2 Agents de contraste pour l'imagerie

L'imagerie médicale utilisant les ultrasons (échographie) est devenue une des techniques les plus utilisées pour le diagnostic et l'exploration fonctionnelle. Elle est beaucoup moins lourde que l'imagerie RX, l'IRM ou la PET, mais est cependant handicapée, plus que les précédentes, par le manque d'agents de contraste efficaces. Un agent de contraste va aider le praticien à distinguer l'image d'un tissu endommagé ou d'une situation anormale, de celle d'un tissu sain ou d'une situation normale. Par exemple, la visualisation de la circulation sanguine à l'intérieur du cœur est essentielle pour explorer les cavités cardiaques et détecter les éventuelles communications anormales (shunts). Sur ces bases, des agents de contraste pour ultrasons ont été développés ; ils sont constitués de bulles micrométriques de gaz pouvant être injectées dans la circulation sanguine. Ces microbulles de gaz doivent être stables et présenter une impédance acoustique largement différente de celle des tissus pour être de bons amplificateurs d'échos. Les images doivent être observées en temps réel, ce qui veut dire que la circulation sanguine des microbulles ne doit pas être ralentie par le foie ou les reins, par exemple [45].

Les agents de contraste sont constitués par une suspension de microparticules de galactose comportant à leur surface des microbulles d'air ou d'hexafluorure de soufre (SF_6) (*sonovue*). Comme les perfluorocarbures sont des gaz modérément solubles dans le sang, ils sont bien adaptés pour stabiliser les microbulles en circulation dans le sang. Ils ont des propriétés osmotiques favorables, ils sont stables et inertes, et excrétés intacts par les poumons, de plus ils peuvent être obtenus très purs. C'est pourquoi, des agents de contraste

constitués de perfluorocarbures (PFC) gazeux et de surfactants sont en développement.

Dans ces agents de contraste à base de perfluorocarbures, les matériaux constituant la paroi des microbulles (1-7 μm) peuvent être des protéines (albumine dénaturée), des polymères synthétiques biodégradables ou des phospholipides. L'injection d'une quantité de l'ordre de 250 μL est suffisante (le PFC représente environ 20 % de la masse de l'émulsion) [45].

Parmi les préparations utilisées ou en développement très avancé, figurent l'*optizon*, qui est une suspension de perfluoropropane encapsulée dans des microsphères d'albumine et le *sonazoïde* à base de perfluorobutane (actuellement en phase 3). Ils sont proposés pour le diagnostic en échographie hépatique et cardiaque. Le *liquivent* et le *perflexane* sont également des préparations à base de bromure de perfluorooctyl en développement avancé (figure 8.63).

$\text{CF}_3\text{-CF}_2\text{-CF}_3$	$\text{CF}_3\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$	$\text{CF}_3\text{-CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{-CF}_3$
Optizon	Sonazoid (Amersham)	EchoGen (Sonud Pharma)
(Alliance Pharma) 1998	2002 (Préenregistré)	Phase 3
$\text{CF}_3\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{Br}$		
Liquivent/Oxygent	Perflexane (FC-72)	(Alliance)
(Alliance Pharma)	1996 (Phase 3)	

FIG. 8.63 – Agents de contraste pour échographie.

8.9.2.3 Substituts sanguins et transporteurs d'oxygène

Grâce à leur aptitude à dissoudre des volumes relativement importants de gaz, les émulsions de perfluorocarbures sont aussi utilisées en médecine en tant que transporteurs d'oxygène. Ils ont fait l'objet d'un nombre considérable d'études comme substitut temporaire du sang et comme liquide d'oxygénation de tissus durant les transplantations ainsi qu'en chirurgie oculaire [46]. Des revues sur ces applications sont parues récemment [46–49].

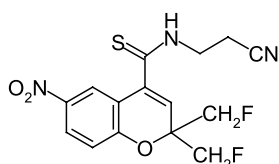
De nombreuses émulsions constituées de divers composés perfluorés (perfluorodécane, perfluoropropylamine, etc.) et de différents tensioactifs ont été développées (*fluorosol*, *perfluoran*). Le *fluxon*, l'*oncosol*, l'*oxyfluor*, l'*oxygent* ont été commercialisés plus récemment.

8.10 Motifs fluorés originaux en chimie médicinale

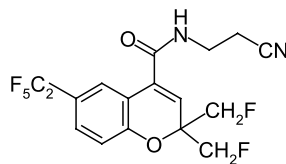
Après ce tour d'horizon sur les composés fluorés utilisés comme médicaments, ce dernier paragraphe est consacré à des exemples de motifs fluorés originaux sur le plan de la chimie médicinale, présents dans des composés en stade précoce de développement.

8.10.1 *Gem*-di(fluorométhyle)

– Le **K-399** et le **KC-515** sont des « ouvreurs » des canaux potassiques ATP-dépendants, analogues du *cromakalim*. Ils sont en développement pré-clinique pour le traitement de l'alopecie (K-399) et de l'hypertension (KC-515) (figure 8.64). Le motif *gem*-di(fluorométhyle) est introduit à partir de la 1,3-difluoroacétone (figure 8.65). Les composés *gem*-di(difluorométhylés) et *gem*-di(trifluorométhylés) ont également été préparés respectivement à partir de la tétrafluoroacétone et de l'hexafluoroacétone [50].



KC-399 (Chugai) Préclinique



KC-515 (Chugai) Préclinique

FIG. 8.64 – Agonistes fluorés de canaux potassiques.

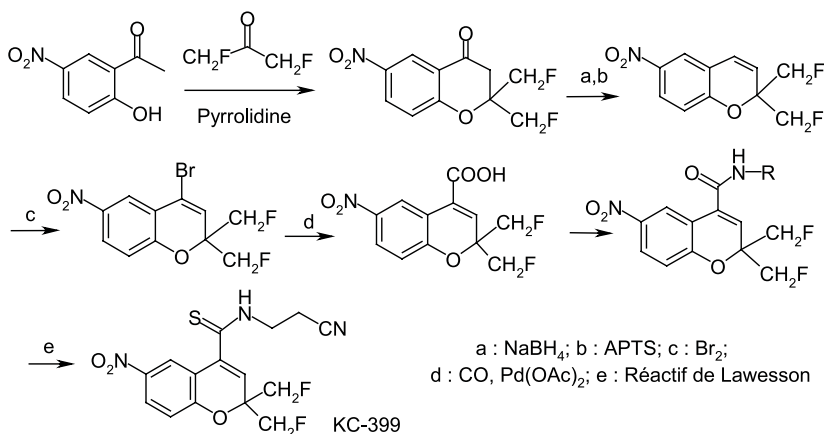


FIG. 8.65 – Synthèse du K-399 [50].

8.10.2 Cétones α -fluorées

De nombreuses études ont été consacrées en chimie bioorganique et en enzymologie aux propriétés inhibitrices d'enzymes hydrolytiques des difluorométhyl- et trifluorométhyl cétones (*cf.* chapitre 7). En revanche, elles sont relativement peu présentes en tant que médicaments. Cependant deux molécules sont actuellement en développement :

- La **lubiprostone** est une prostaglandine, agoniste des canaux chlorures, qui possède le motif difluorométhylcétone, elle est en équilibre avec la forme hémicétalique cyclique (figure 8.66). Elle est actuellement en phase 2 de développement comme laxatif.

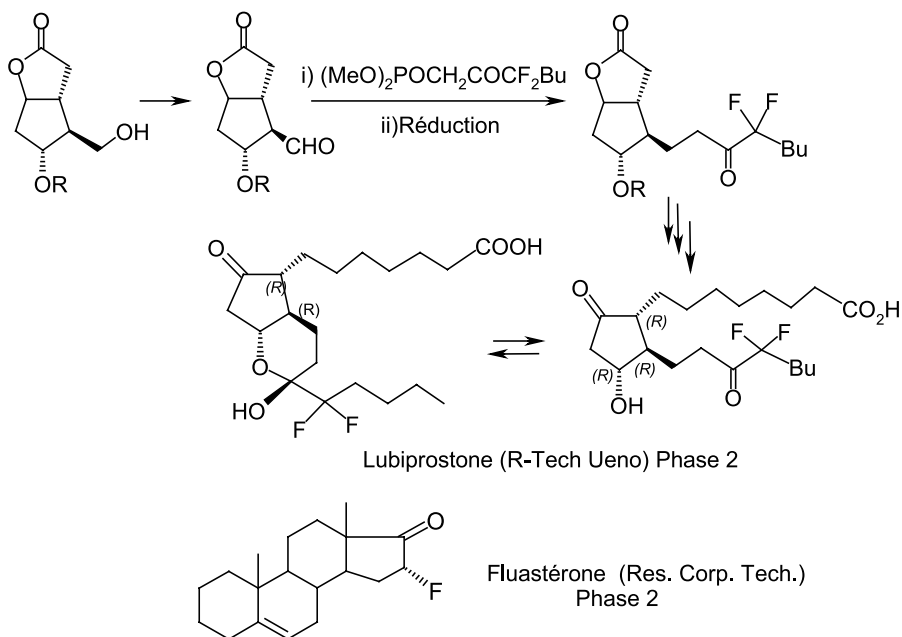


FIG. 8.66 – Synthèse de la Lubiprostone [51].

- La **fluastérone**, un analogue fluoré en 16α de la *prastérone* (DHEA), mais non fonctionnalisé en position 3, est développée pour le traitement de maladies cardiovasculaires et en dermatologie (figure 8.66).

La fluoration électrophile avec les réactifs de type N-F est bien adaptée pour la synthèse de ces cétones α -fluorées (95 %, $\alpha:\beta$ 95:5) [26].

8.10.3 Perfluoroalkylcarbinols

L'inhibition de protéases (HLE, VIH-PR, etc.) par les aminoalcools trifluorométhylés, bien que très étudié (*cf.* chapitre 7), n'a pas conduit à des

médicaments. Un seul médicament comporte le motif alcool fluoroalkylé (*falécitriol* figure 8.55), cependant deux stéroïdes comportant ce motif sont en phase 1 de développement.

– Le **CCD-3693** est un ligand spécifique des récepteurs GABA_A, il est développé comme inducteur du sommeil. C'est un stéroïde substitué en position 3 par un CF₃-β et un OH-α, préparé par trifluorométhylation nucléophile de la cétone avec le réactif de Ruppert (figure 8.67) [52].

– l'*antiprogestine*, un antagoniste de la progestérone, possède un hydroxyle 17-β et un groupe pentafluoroéthyle 17-α. Ce groupe est introduit par l'intermédiaire du pentafluoroéthyllithium préparé *in situ* à partir de l'iode de pentafluoroéthyle et du butyllithium (figure 8.67) [53].

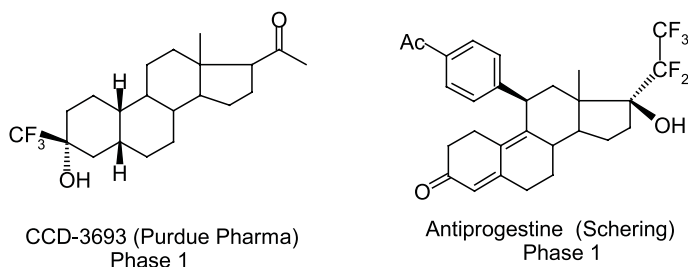


FIG. 8.67 – Fluoroalkyl carbinols en développement.

8.10.4 Fluorocyclopropanes

Les monofluoro et difluorocyclopropanes sont de nouveaux motifs structuraux utilisés en chimie médicinale.

Le motif monofluorocyclopropane est présent sur l'azote en position 1 de fluoroquinolones en développement (*garenoxacine*, *sitafoxacine*, **DK-507k**, **DQ-113**) (figure 8.68). La synthèse du précurseur, la monofluorocyclopropylamine fait appel à une réaction de Curtius, l'énantiomère recherché (*S*) étant obtenu par dédoublement (figure 8.69). On notera également que le DQ-113, comme plusieurs autres fluoroquinolones en développement (*sitafoxacine*, *olamuffoxacine*), possède un motif 3-fluoropyrrolidine particulièrement complexe (figure 8.70).

Le motif difluorocyclopropyle est présent dans le **zosuquidar** un inhibiteur de la P-glycoprotéine (PgP), responsable du phénomène de résistance aux drogues, actuellement en phase 2. Son affinité pour la pompe d'efflux étant plus grande que celles des antitumoraux usuels (taxoïdes, vinorelbine, doxorubicine, etc.), il renverse la résistance à ces antitumoraux. Il comporte le motif structural diaminoxyhydroxypropane caractéristique des β-bloquants. La synthèse implique l'addition du difluorocarbène, engendré à partir de l'acide difluorochloroacétique, sur le motif dibenzosubérone [56].

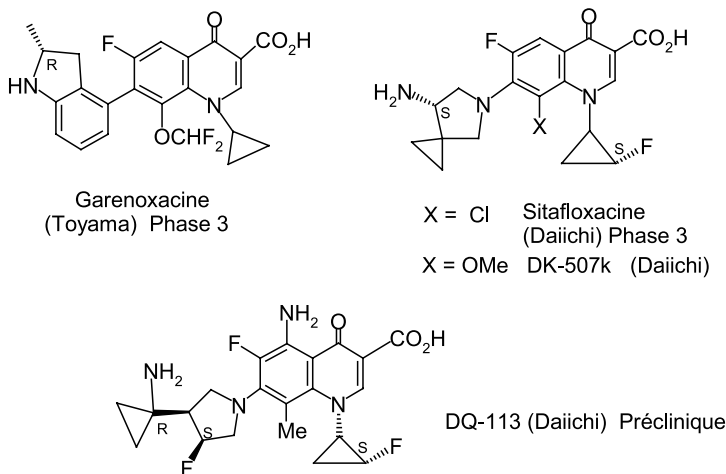


FIG. 8.68 – Fluoroquinolones en développement.

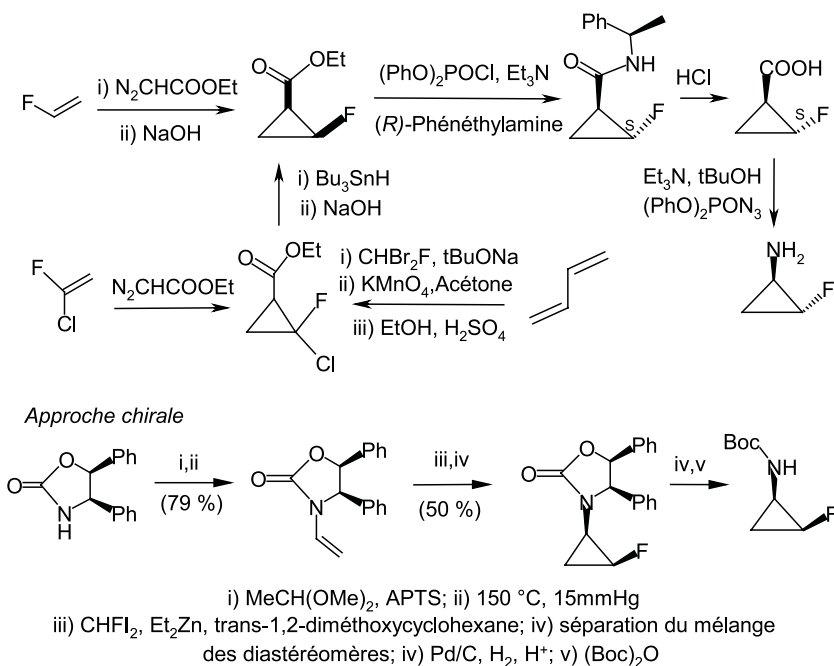
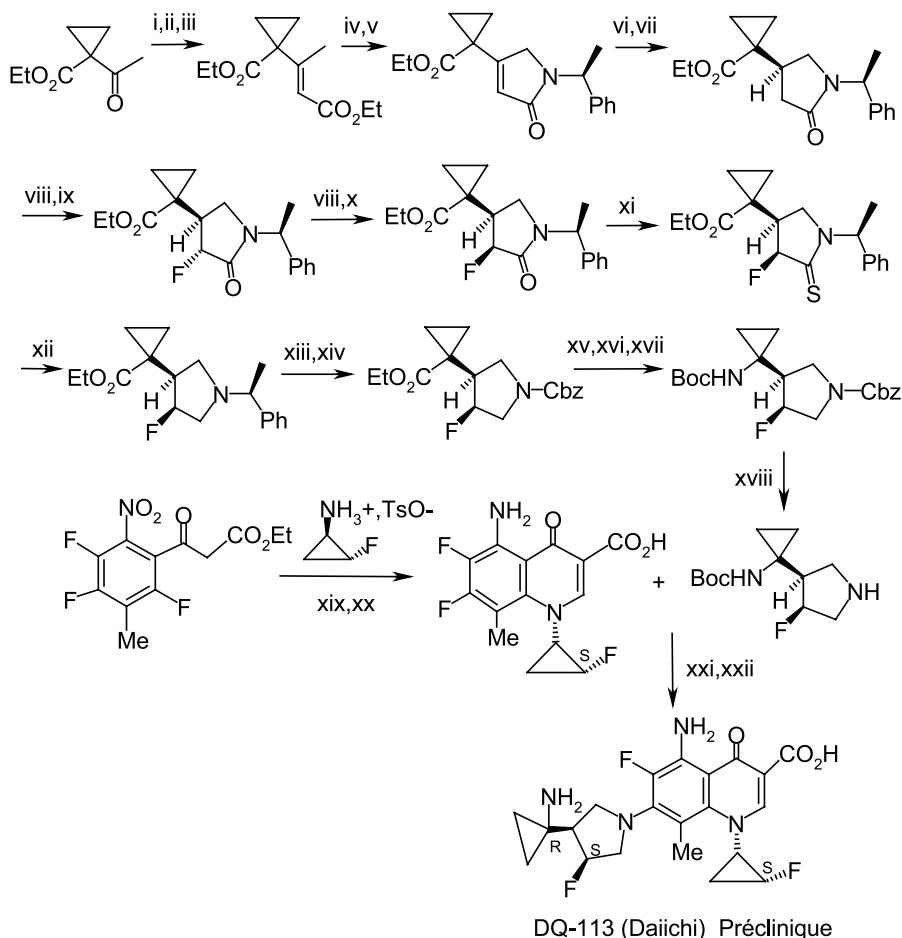


FIG. 8.69 – Synthèse de fluorocyclopropyl amines [54].

8.10.5 Trifluorométhyl et difluorométhyl éthers

Alors que les motifs O-CF_3 , O-CHF_2 , S-CF_3 et S-CHF_2 sont très présents en agrochimie, ils n'ont été introduits que beaucoup plus tardivement en



i) Zn, BrCH₂CO₂Et; ii) SOCl₂, Py; iii) DBU; iv) NBS, AIBN; v) S-phénéthylamine, NaHCO₃; vi) H₂, PtO₂, MeOH; vii) Séparation SiO₂; viii) LDA; ix) (PhSO₂)₂F; x) 2,6-di-*t*BuC₆H₃OH; xi) Réactif de Lawesson; xii) Ni Raney/EtOH; xiii) H₂/Pt; xiv) CbzCl; xv) NaOH/EtOH; xvi) Ph₂PO-N₃; xvii) *t*BuOH; xviii) H₂, Pd/C; xix) : Ac₂O, CH(OEt)₃; xx) H₂, Ni Raney; xxi) Et₃N/DMSO; xxii) H⁺

FIG. 8.70 – Synthèse du composé DQ-113 [55].

chimie médicinale avec quelques molécules relativement récentes (*flomorex*, *riluzole*, *garenoxacine*) (figures 8.14, 8.25, 8.68) ou en développement. Ces mimes de la fonction O-CH₃, remarquables par leur stabilité chimique et surtout métabolique, sont, de plus, fortement lipophiles (plus d'une unité de log *P* pour O-CF₃ par rapport à O-CH₃). Les composés O-CF₃ et O-CHF₂

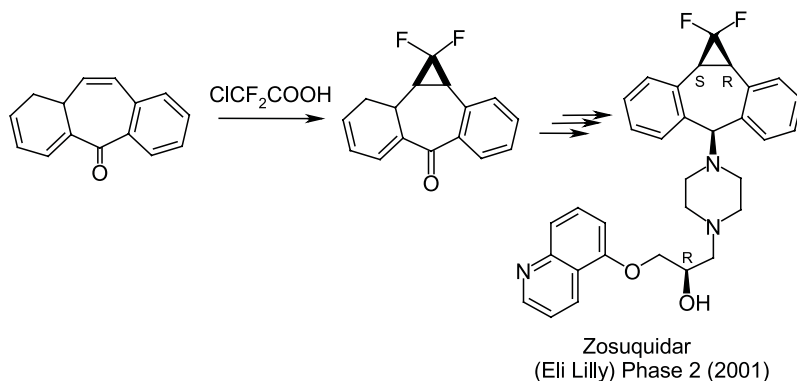


FIG. 8.71 – Zosuquidar.

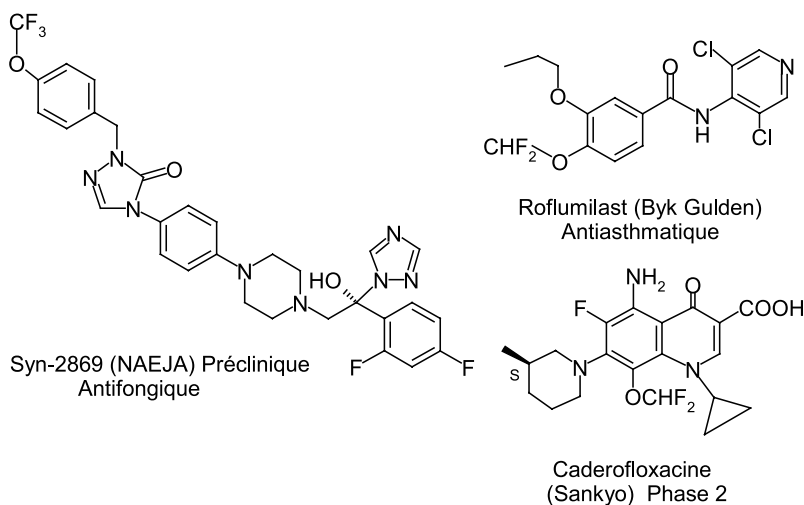


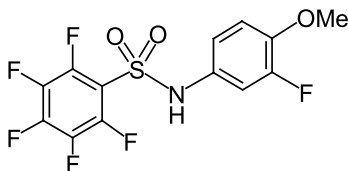
FIG. 8.72 – Fluorométhyl éthers en développement.

sont maintenant accessibles par des réactions de désulfuration-fluoration oxydative de dithiocarbonates et de dithianes. L'introduction du groupe O-CHF_2 est également possible par addition du difluorocarbène sur un hydroxyle phénolique (*cf.* chapitre 2) [57].

8.10.6 Composés fluoroalkylés

Pendant longtemps la chimie médicinale ne s'est intéressée qu'aux composés monofluorés ou trifluorométhylés. Les composés comportant des substituants pentafluorés commencent seulement à apparaître (*fulvestrant*, *antiprogestine*) (figures 8.52, 8.67). Assez curieusement les noyaux

aromatiques tétra- ou pentafluorés sont absents à l'exception du **T-138067**, un sulfamide inducteur de l'apoptose et antagoniste de la β -tubuline, qui est développé comme antitumoral (phase 2). Rappelons que le groupe C_6F_5 possède un log P comparable à celui du groupe CF_3 .



T-138067 (Tularik) Phase 2

FIG. 8.73 – T-138067.

Bibliographie

- [1] G.R. Painter, D.C. Liotta, M. Almond, D. Cleary, J. Soria, (Triangle). PCT Int. Appl. (2000), WO 2000009494 (*Chem. Abstr.* 132, 166456).
- [2] a) C. Berrier, J.C. Jacquesy, M.P. Jouannetaud, C. Lafitte, Y. Vidal, F. Zunino, J. Fahy, A. Duflos *Tetrahedron* **1998**, 54, 13761.
b) J.C. Jacquesy, C. Berrier, M.P. Jouannetaud, F. Zunino, J. Fahy, A. Duflos, J.P. Ribet *J. Fluorine Chem.* **2002**, 114, 139.
- [3] a) P.R. Marsham, J.M. Wardleworth, F.T. Boyle, L.F. Hennequin, R. Kimbell, M. Brown, A.L. Jackman *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 3809.
b) Roy M. Golsteyn *Drug Discovery Today* **2004**, 9, 587.
- [4] M.E. Pierce, R.L. Parsons Jr, L.A. Radesca, Y.S. Lo, S. Silverman, J.R. Moore, O. Islam, A. Choudhury, J.M.D. Fortunak, D. Nguyen, C. Luo, S.J. Morgan, W.P. Davis, P.N. Confalone, C.Y. Chen, R.D. Tillyer, L. Frey, L. Tan, F. Xu, D. Zhao, A.S. Thompson, E.G. Corley, E.J.J. Grabowski, R. Reamer, P.J. Reider *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8536.
- [5] P.N. Edwards, in *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications* R.E. Banks, B.E. Smart, J.C. Tatlow Eds., Plenum Press, NY, 1994, pp. 502-509.
- [6] D.T.W. Chu, P. Fernandes *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* **1989**, 33, 131.
- [7] H. Koga, A. Itoh, S. Murayama, S. Suzue, T. Irikura *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 1358.
- [8] J.M. Domagala, L.D. Hanna, C.L. Heifetz, M.P. Hutt, T.F. Mich, J.P. Sanchez, M. Solomon *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 394.
- [9] A.J. Poss, G.A. Shia (Allied Signal) PCT Int. Appl. (1996), WO 9608502 WO 95-US11098 19950905 (*Chem. Abstr.* 125, 87097).

- [10] L. Toscano, L. Cappelletti, M. Leonardo (Pierrel S.p.A.) Eur. Pat. Appl. (1982), EP 82-200019 19820108 (*Chem. Abstr.* 97, 196812).
- [11] T. Tsuji, H. Hisao, Y. Hamashima (Shionogi) Fr. Demande FR 2497200, (1982) (*Chem. Abstr.* 97, 181738).
- [12] B.A. Pearlman (Pharmacia-Upjohn) PCT Int. Appl. (1999), WO 9924393 (*Chem. Abstr.* 130, 338099).
- [13] A. Bell, in *Fluorine in Medicine in the 21st Century*, R.E. Banks, K.C. Lowe Eds., Conference Papers, Manchester Univ. 1994.
- [14] A.V. Espinel-Ingroff *Current Opinion Anti-Infective Investigational Drugs* **1999**, 1, 377.
- [15] a) C.J. Ohnmacht, A.R. Patel, R.E. Lutz *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 926.
b) R.M. Pinder, A. Burger *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 267.
- [16] E. Hickmann, H.G. Oeser, L. Moebius (BASF A.-G) Ger. Offen., 1981, DE 2940443 179-2940443 (*Chem. Abstr.* 95, 62019).
- [17] a) E.A. Broger, W. Hofheinz, A. Meili (Hoffman-La Roche) Eur. Pat. (1993) EP 553778 (*Chem. Abstr.* 120, 54457).
b) C. Chen, R.A. Reamer, J.R. Chilenski, C.J. McWilliams *Org. Lett.* **2003**, 5, 5039.
- [18] P. Bey, J.P. Vevert, V.V. Dorsselaer, M. Kolb *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2732.
- [19] G. Schuster, M. Schwarz, F. Block, G. Pergande, W.J. Schmidt *CNS Drug Reviews* **1998**, 4, 149.
- [20] J.A. Godard, in *Fluorine in Medicine in the 21st Century*, R.E. Banks, K.C. Lowe Eds., Conference Papers, Manchester Univ. 1994.
- [21] a) G.E. Arth, D.B.R. Johnston, J. Fried, W.W. Spooncer, D.R. Hoff, L.H. Sarett *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3160.
b) G.E. Arth, J. Fried, D.B.R. Johnston, D.R. Hoff, L.H. Sarett, R.H. Silber, H.C. Stoerk, C.A. Winter *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3163.
c) Roussel-UCLAF GB 916709 (1963) (*Chem. Abstr.* 58, 81781).
- [22] K.P. Shephard (Upjohn) US Patent 4102907 (1978).
- [23] J. Fried, E.F. Sabo *J. Amer. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1130.
- [24] A. Bowers *J. Amer. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4107.
- [25] J. Fried, J.A. Edwards *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Von Nostrnad, Reinhold Publ. NY 1972, Vol. 1, p. 432.
- [26] G.S. Lal *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2791.
- [27] G.K. Mulholland, R.E. Ehrenkauser *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1481.
- [28] D.R.H. Barton *New J. Chem.* **1977**, 1, 315.
- [29] T. Murai, T. Maejima, K. Sanai, E. Osada *Arzn.-Forsch.* **1984**, 34, 1633.
- [30] H. Waldmann, I.M. Karaguni, M. Carpintero, E. Gourzoulidou, C. Herrmann, C. Brockmann, H. Oschkinat, O. Müller *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 458.
- [31] a) PCT Int. Appl., 0179194, 25 Oct 2001.
b) G. Dai, T. Hu, X. Wang, C. Yao, Y. Wang *Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi* **2001**, 32, 371 (*Chem. Abstr.* 136, 355185).

- c) B.C. Xu, Z.W. Xiao, J.Y. Dong, W.C. Zhang *Jingxi Huagong* **2000**, 17, 295 (*Chem. Abstr.* 134, 71504).
- [32] P. Scellhammer *Exp. Opin. Invest. Drugs* **1999**, 8, 849.
- [33] B.C. Chen, R. Zhao, S. Gove, B. Wang, J.E. Sundeen, M.E. Salvati, J.C. Barrish *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10181.
- [34] R. Stevenson, F.W. Kerr, R. Anthony, E.J. Brazier, P.J. Hogan, D.D.P. David (AstraZeneca) PCT Int. Appl., 2002032922, 2002 (*Chem. Abstr.* 136, 340869).
- [35] a) W.O. Gotfredsen, S. Vangedal *Acta Chem. Scand.* **1961**, 15, 1786.
b) H.Y. Lan-Hargest, J.D. Elliot, D.S. Eggleston, B.W. Metcalf *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6557.
c) G.H. Rasmusson, R.D. Brown, G.E. Arth *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 672.
c) K. Abildgaard FR 1555454 19690131 1969 (*Chem. Abstr.* 72, 32150)
d) Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 06116199, 26 Apr 1994, Heisei.
- [36] R.K. Bakshi, G.H. Rasmusson, G.F. Patel, R.T. Mosley, B. Chang, K. Ellsworth, G.S. Harris, R.L. Tolman *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3189.
- [37] Y. Kobayashi, T. Taguchi, S. Mitsuhashi, T. Eguchi, E. Ohshima, N. Ikekawa *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 3525.
- [38] D.F. Halpern *Recent Developments in Fluorine Substituted Volatile Anesthetics in Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications* R. Filler, Y. Kobayashi, L.M. Yagupolskii, Elsevier Eds., Amsterdam, 1993.
- [39] D. Halpern *J. Fluorine Chem.* **2002**, 118, 47.
- [40] B.K. Park, N.R. Kitteringham *Drug Metabolism Rev.* **1994**, 26, 605.
- [41] K. Ramig *Synthesis* **2002**, 2627.
- [42] C.L. Huang, L.A. Rozov, D.F. Halpern, G.G. Venice *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7382.
- [43] N.P. Franks, W.R. Lieb *Science* **1991**, 254, 427.
- [44] T. Noakes *J. Fluorine Chem.* **2002**, 118, 35.
- [45] E.G. Schutt, D.H. Klein, R.M. Mattrey, J.G. Riess *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 3218.
- [46] K.C. Lowe *J. Fluorine Chem.* **2002**, 118, 19.
- [47] J.G. Riess *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2797.
- [48] a) J.G. Riess, *Colloid Surf.* **1994**, 84, 33.
b) J.G. Riess, J. Greiner *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 147.
- [49] J.G. Riess, J. Greiner in *Carbohydrates as Organic Raw Materials*, G. Descotes Ed., VCH, Weinheim, Germany, 1993, pp. 209-259.
- [50] a) H. Koga, H. Sato, J. Imagawa, T. Ishizawa, S. Yoshida, I. Sugo, N. Taka, T. Takahashi, H. Nabata *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2005.
b) N. Taka, H. Koga, H. Sato, T. Ishizawa, T. Takahashi, J. Imagawa *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 1393.

- [51] Ueno, Ryuji. (Sucampo A.-G., Switz.) PCT Int. Appl. (2002), WO 0289812 A1 20021114 (*Chem. Abstr.* 137, 346936).
- [52] a) K.W. Gee, N.C. Lan (Cocensys, Inc., USA). PCT Int. Appl. (1994), WO 9427608 (*Chem. Abstr.* 122, 291311).
b) R.B. Upasani, D.B. Fick, D.J. Hogenkamp, N.C. Lan (Cocensys, Inc., USA). PCT Int. Appl. (1996), WO 9640043 (*Chem. Abstr.* 126, 131695).
- [53] U. Fuhrmann, H. Hess-Stumpp, A. Cleve, G. Neef, W. Schwede, J. Hoffmann, K.H. Fritzemeier, K. Chwalisz *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 5010.
- [54] O. Tamura, M. Hashimoto, Y. Kobayashi, T. Katoh, K. Nakatani, M. Kamada, I. Hayakawa, T. Akiba, S. Terashima *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3483; *ibidem* 3487.
- [55] H. Inagaki, S. Miyauchi, R.N. Miyauchi, H.C. Kawato, H. Ohki, N. Matsuhashi, K. Kawakami, H. Takahashi, M. Takemura *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1005.
- [56] a) A.H. Dantzig, K.L. Law, J. Cao, J.J. Starling *Current Med. Chem.* **2001**, 8, 39.
b) B. Astleford, A. Bret, C.J. Barnett, M.E. Kobierski, T.M. Wilson (Eli Lilly) PCT Int. Appl. (2000), WO 0075132 (*Chem. Abstr.* 134, 41982).
- [57] a) M. Kuroboshi, K. Suzuki, T. Hiyama *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4173.
b) S. Furuta, M. Kuroboshi, T. Hiyama *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 827.
c) A. Fuss, V. Koch *Synthesis* **1990**, 681.

Annexe

Noms de spécialité des principes actifs (DCI)

SEULS LES PRINCIPAUX NOMS DE MARQUE sont mentionnés ; les noms en *italique* correspondent à des noms de spécialités commercialisées en France. Les spécialités récemment retirées du marché ou dont la commercialisation en France a été arrêtée, ont été conservée.

Antitumoraux et antiviraux

Capecitabine	<i>Xeloda</i> , Aracytine
Carmofur	HCFU, Mifurof, Mirafur, Yamaful
Doxifluridine	Furtulon, Furzron
Efavirenz	<i>Sustiva</i> , Stocklin, Stocrin
Fludarabine	<i>Fludara</i>
5-Fluorouracil	<i>Fluoro-uracile (ICN, TEVA)</i> , <i>Efudix</i> , etc.
Gemcitabine	<i>Gemzar</i>
Tegafur	<i>UFT</i>
Trifluridine	<i>Trifluoridine</i> , <i>Triherpine</i> , <i>Virophtha</i> , <i>Viroptic</i> , etc.
Valrubicin	Valstar, Valtaxin

Anti-infectieux

Ciproxacine	<i>Ciflox</i> , Cipro, Cilab, Ciloxan, Ciproxan, etc.
Enoxacine	<i>Enoxor</i> , Penetrex, Enoxin, etc.
Fleroxacine	Quinodis
Flucytosine	<i>Ancotil</i> , Ancobon
Fluméquine	<i>Apurone</i>
Gatifloxacine	Gatiflo, Gaity, Tequin, Bonoq
Levofloxacin	<i>Tavanic</i> , Levaquin, Quixin, etc.

Loméfloxacin	<i>Logiflox, Decalogiflox, Maxilin</i>
Moxifloxacin	<i>Izilo, Avalox, Actira, etc.</i>
Nadiafloxacin	<i>Acuatim, Nadixa</i>
Norfloxacin	<i>Noroxine, Chibroxine, Nolicin, Noflo, etc.</i>
Ofloxacin	<i>Oflocet, Exicine, Monoflocet, Taravid, etc.</i>
Pefloxacin	<i>Peflacine</i>
Rufloxacin	<i>Chiriaux, Monos, Qari, Ruxin, Tebraxin, etc.</i>
Sparfloxacin	<i>Zagam, Spara</i>
Tosufloxacin	<i>Ozex, Toskinasin, Tosufloxacin</i>
Trovafoxacin	<i>Alatrofloxacin, Trovan</i>
Eflornothine	<i>DFMO, Ornidyl, Vaniqa</i>
Flomorex	<i>Elmox, Flomex, Floxef, Flumarin</i>
Flubendazole	<i>Fluvermal, Flicum, Flumoxal, Fluverval, Fluvermox</i>
Fluconazole	<i>Triflucan, Beagyme, Diflucan</i>
Flurithromycin	<i>Flurizic, Mizar, Ritro</i>
Flutrimazole	<i>Flusporan, Flutrim, Funcenal, Micetal, Nitral, etc.</i>
Halofantrine	<i>Halfan</i>
Linezolid	<i>Zyvoxid, Zyvox, Zyvoxa, Zyvoxam</i>
Mefloquine	<i>Lariam, Mephaquin</i>
Voroconazole	<i>Vfend</i>

Médicaments du système nerveux

Neuroleptiques

Benpéridol	<i>Frenactil</i> (retiré en France), <i>Glianimon</i>
Biriperone	<i>Centbutindole</i>
Brompéridol	<i>Azurene, Bromidol, Consilium, Impromen, etc.</i>
Dropéridol	<i>Droleptan, Inapsine, Dehydrobenzperidol</i>
Fluanisone	<i>Sedalande</i>
Halopéridol	<i>Haldol, Vesadol, Serenase, etc.</i>
Melperone	<i>Buronil, Aplacal, Eunerpan, Flubuperone, etc.</i>
Moperone	<i>Sedalium</i> (arrêté en France) <i>Luvatren</i>
Triflupéridol	<i>Tripéridol</i> (arrêté en France), <i>Psicoperidol</i>
Pipamparone	<i>Dipiperon, Piperonyl</i>
Timepirone	<i>Tolopelon</i>
Fluphénazine	<i>Moditen, Trancin, Permitil</i>
Flupentixol	<i>Fluanxol, Deanxit</i>
Isofloxythépine	<i>Isofloxythépine</i>
Oxaflumazine	<i>Oxaflumine</i> (arrêté)
Trifluopérazine	<i>Terfluzine</i> (arrêté en France), <i>Stelazine, etc.</i>
Triflupromazine	<i>Psyquil</i> (retiré en France), <i>Vestral, Vespril</i>
Penfluridol	<i>Semap,</i>
Pimozide	<i>Orap, Opiran</i>
Risperidone	<i>Risperdal, Risolept, Risperdal</i>

Antidépresseurs

Citalopram	<i>Seropram</i> , Celexa, Cipramil
Escitalopram	<i>Seroplex</i> , Cipralex, Gaudium, etc.
Fluoxétine	<i>Prozac</i> , Fluctin, Fontex, Adofen, etc.
Fluvoxamine	<i>Floxyfral</i> , Dumirox, Dumyrox, Faverin, Fevarin, etc.
Oxaflozane	<i>Conflictan</i> (arrêté en France), Doxaflozan
Paroxétine	<i>Deroxat</i> , Apropax, Eutimil, Paxil, Seroxat, etc.

Anxolytiques, sédatifs

Cinolazepam	Gerodorm
Doxefazepam	Doxans
Escitolopram	Ciprolex, Gaudium, Lexapro, S-citalopram
Flumazénil	<i>Anexate</i> , Lanexat, Romazicon, Mazicon
Flunitrazepam	<i>Rohypnol</i> , <i>Narcozep</i> , Hypnodorm, etc.
Flutozolam	Coreminal
Flutoprezam	Flutan, Restas
Halazepam	Alapryl, Meldrin, Pacinone, Paxipam.
Haloxazolam	Somelin
Loflazepate d'éthyle	<i>Victan</i> , Meilax
Midazolam	<i>Hypnovel</i> , Diricum, Dormicum, Hypnovel, etc.
Quazepam	Doral, Dormalin, Dorme, Prosedar, Quazium, etc.

Autres médicaments du système nerveux

Afloqualone	Arufuto
Flupirtine	Katadolon
Progabide	<i>Gabrene</i>
Riluzole	<i>Rilutek</i>

Médicaments de l'inflammation et de l'immunité

Fluorocorticoïdes

Amcinonide	<i>Penticort</i> , Coderm, Cycloderm
Bétaméthasone	<i>Célestène</i> , <i>Betnesol</i> , Diprostène, Diprosone, etc.
Clobetasol	<i>Dermoval</i> , <i>Dermovate</i> , Temovate
Deoximetasone	<i>Topicort</i> , Topifran (arrêté en France)
Dexaméthazone	<i>Decadron</i> , <i>Soludedecadron</i> , <i>Dectancyl</i> , Maxidex, etc.
Diflorasone	Flutone, Diacort, Difulal, Florone, etc.

Fluazacort	Azacortid
Diffucortolone (valerate)	Nérisonne
Fludrocortisone	<i>Fludrohydrocortisone</i> , <i>Alflorane</i> , <i>Florinef</i> (arrêté en France)
Diffuprednate	<i>Epotopic</i> , Myser
Fludroxycortide	Cordron, Drenison,
Fluméthasone	<i>Locacorten</i> , <i>Locasalene</i> , <i>Flucort</i>
Flunisolide	<i>Bronilide</i> , <i>Nasalide</i> , etc.
Fluocortolone	<i>Ultralan</i> , <i>Ultralanil</i> , <i>Ultraproct</i>
Fluclorolone acetonide	Topilar (arrêté)
Fluocinonide	<i>Topsyne</i>
Fluocortin	Vasplit
Fluorometholone	<i>Flucon</i>
Fluticasone	<i>Flutinas</i> , <i>Flixotide</i> , <i>Flixonase</i> , etc.
Halobétasol	Miracorten, Ulobetasol, Ultravate
Halométhasone	Sicorten
Halopredone	Topicon, Haloart
Paraméthasone	<i>Dilar</i> (arrêté)
TBI-PAB	Taucorten
TO-186	Antebate
Triamcinolone	<i>Kenacort</i> , <i>Hexatrione</i> , <i>Nasacort</i> , etc.

Anti-allergiques et anti-asthmatiques

Almitrine	<i>Vectarion</i> , Duxil, Duxor
Astemizole	<i>Hismanal</i> , Histamen, Cilergil, etc.
Flutropium bromide	Flubron
Levocabastine	<i>Levophta</i> , Livostin, Cabastine, etc.
Mabuterol	Broncholin
Mizolastine	<i>Mistaline</i> , <i>Mizollen</i> , <i>Izollen</i> , etc.
Ramatroban	Baynas

Anti-inflammatoires non stéroïdiens et antalgiques

Anthrafenine	Stakane (retiré en France)
Celecoxib	<i>Celebrex</i> , <i>Algitrat X</i> , <i>Celabrex</i> , <i>Niflam</i> , etc.
Diflunisal	<i>Dolobis</i> , <i>Dolobid</i> , <i>Difusal</i> , etc.
Etofenamate	Bayrogel, Flogol, Medeverine, Reumon, etc.
Floctagenine	<i>Idarac</i> , <i>Duralgin</i> , <i>Idaron</i> , etc.
Flufenamique (acide)	<i>Arlef</i> (retiré en France), <i>Achless</i> , <i>Flunalgan</i> , etc.
Flurbiprofen	<i>Cebutid</i> , <i>Antadys</i> , <i>Ansaid</i> , <i>Flurprofen</i> , <i>Ocufen</i> , etc.

Glafénine	Glifanan (arrêté en France), Glifan, Anagil
Niflurique (acide)	<i>Nifluril</i> , <i>Flunir</i> , Actol, Niflam, etc.
Sulindac	<i>Arthrocline</i> , Clinoril, etc.
Talniflumate	Somalgen
Triflusal	Aflen, Disgren, Tecnosal, Triflux
Ufenamate	Combec, Fenazol

Médicaments du système cardiovasculaire

Atorvastatine	<i>Tahor</i> , Lipitor, Atorlp, Prevencor, etc.
Benfluorex	<i>Mediator</i> , Benfluramate, Mediactal, etc.
Fluvastatine	<i>Lescol</i> , <i>Fractal</i> , Canef, Cranoc, Lescul, etc.
Bendroflumethiazide	<i>Precyclam</i> , <i>Tensioforme</i> , <i>Naturine</i> , Naturetin, etc.
Butofilolol	<i>Cafide</i> (retiré)
Flécainide	Flécaine, Tambucor
Flunazirine	<i>Sibelium</i> , Vasculoflex, Vertex, etc.
Fluindione	<i>Préviscan</i>
Hydrofluméthiazide	<i>Leodrine</i> (arrêté en France), Saludron, Vergonil, etc.
Ketansérine	Sufrexal, Ketensin, Serepress, Aseranox
Lidoflazine	<i>Clinium</i> , <i>Corflazine</i> , Klinium, Ordiflazine
Lomérizine	Lomérizine
Nebivolol	Nebilox, Lobivon, Nebilet, Silostar, etc.
Paraflutizide	<i>Tensitral</i> (retiré en France)
Travoprost	<i>Travatan</i> , Fluprostenol

Médicaments du système digestif

Cisapride	<i>Prepulsid</i> , Alimix (retiré)
Lansoprazole	<i>Ogast</i> , <i>Lanzor</i> , Agopton, Prevacid, etc.
Flumecinol	Zixoryn
Mosapride	Gasmotin
Pantoprazole	<i>Eupantol</i> , <i>Inipomp</i> , Pantorc, Pantopan, Protium, etc.

Médicaments hormonaux

Bicalutamode	<i>Casodex</i>
Falcalcitriol	Hornel, Fulstan, Hexafluorocalcitriol, etc.
Flutamide	<i>Eulexine</i> , Prostadirex, Drogenil, Flucinom, Odyne, etc.
Flumédroxone	Demigran
Floxymestérone	<i>Halotestin</i> (arrêté en France), Ultrandren, Oratestin, etc.
Nilutamide	<i>Anandron</i> , Nilandron, etc.

Divers

Difluorophate	<i>Diflupyl</i> (retiré en France)
Iodopane	<i>DatScan</i>
Leflunomide	<i>Arava</i>

Anesthésiques, perfluorocarbures

Cryofluorane	<i>Cryofluorane</i> , <i>Cryospray</i>
Desflurane	<i>Suprane</i>
Enflurane	<i>Alyrane</i> , <i>Ethrane</i>
Halothan	Halothane, <i>Fluotan</i>
Hexafluorure de soufre	<i>Sonovue</i>
Isofluran	<i>Aerrane</i> , Forene, Forane, Nederane, etc.
Méthoxyfluorane	<i>Penthrane</i> (retiré en France)
Optison	FS-069, FS-69 (pré-enregistré)
Perflexane	Imagent US, Imavist (pré-enregistré)
Sevoflurane	<i>Sevorane</i> , Sevofane, Ultane

Glossaire

AAOC	Amino acide décarboxylase
AchE	Acétylcholine estérase
AD-mix- α	Hydroxylation asymétrique de Sharpless
ADN	Acide désoxyribonucléique
AINS	Anti-inflammatoire non-stéroïdien
ASA-DH	Aspartate semi-aldéhyde déshydrogénase
CDP	Cytidine-5'-diphosphate
CEPT	Protéine de transfert des esters de cholestéryle
CMC	Concentration micellaire critique
CMI	Concentration minimum inhibitrice
COX	Cyclooxygénase
DAST	Trifluorure de diméthylaminosoufre
DBU	1,5-Diazabicyclo[4,3,0]non-5-ène
DFMO	Difluorométhylornithine
ddC	didésoxycytidine (zalcitabine)
ddI	Didésoxyinosine (didanosine)
d.e.	Excès diastereomérique
DHFR	Dihydrofolate réductase
DHAP	Dihydroxyacétone phosphate
DIBAL-H	Hydruure de disobutylaluminium
DIP-Cl	Chlorure dediisopinocampheylborane
DMA	Diméthyl acétamide
DMPU	1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i>)pyrimidone
DOPA	Dihydroxyphénylalanine
DPP IV	Dipeptidyl peptidase IV
e.e.	Excès énantramérique
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ENH	Elastase neutrophile humaine
EPSP	Enol Pyruvyl Shikimate-3-Phosphate
EPSPS	Enol Pyruvate Shikimate Phosphate Synthase

F-dC	2'-désoxy-5-fluoro-cytidine
FDG	2-fluoro-2-déoxy-D-glucose
FPPSase	Farnésyl diphosphate synthase
FPGS	Folylpolyglutamate synthase
Fréon 11	CHCF ₂ Cl
F-TEDA-BF ₄	1-(chlorométhyl)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octane bis(tétrafluoroborate)], (Sélectfluor TM)
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GDP	Guanoside diphosphate
GMP	Good Manufacturing Practice
G3PD	Glycérol-3-phosphate déshydrogénase
G6PDH	Glucose 6-phosphate déshydrogénase
GPI-PLC	Glycosyl phosphatidyl inositol phospholipase C
GnRH	Gonadotrophin-releasing hormone
HBV	Virus de l'hépatite B
HCMV	Cytomégalovirus humain
HDAC	Histones désacylases
HLE	Elastase lymphocytaire humaine
HMG-CoA réductase	Hydroxy-Méthyl-Glutaryl-CoA réductase
5-HT	5-Hydroxytryptamine (Sérotonine)
i.v.	Administration par voie intra-veineuse
L-DOPA	L-Dihydroxyphénylalanine
LHMD	Hexaméthyl disilazane lithié
LTMP	Amidure de lithium de la 2,24,4-tétraméthylpipéridine
MAO	Monoamine oxydase
MEM	(2-Ethoxyethoxy)méthyl
MOM	Méthoxyméthyl
MMPP	Monoperoxyphthalate de magnésium, hexahydrate
MurZ	UDP-GlcNAc énopiruvyl transférase
NF- κ B	Nuclear Factor κ B
NFSI	N-fluoro benzènesulfonimide (Accufluor TM NFSI)
NGF	Facteur de croissance des nerfs
NMDA	N-Méthyl-D-Aspartate
NSCLC	No Small Cell Lung Cancer
ODC	Ornithine décarboxylase
PAF	Facteur d'activation plaquettaire
PDGF	Facteur de croissance dérivés des plaquettes
PDT	Thérapie photodynamique
PET	Tomographie d'émission de positons
PFTase	Farnésyltransférase

PGH	Prostaglandine endoperoxyde H
PGK	Phosphoglycérate kinase
PGI ₂	Prostacycline I ₂
PI-PLC	Phosphatidylinositol phospholipase C
PLP	Phosphate de pyridoxale
PMP	Paraméthoxyphényl
PNP	Purine nucléoside phosphorylase
p.o.	Administration per os (voie orale)
PPAR- γ	Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ
PR-VIH	Protéase du VIH
PTP1B	Protéine phosphotyrosine phosphatase 1B
RDPR	Ribonucléotide diphosphate réductase
RCM	Ring Closure Metathesis (réaction de fermeture de cycle par métathèse)
RT-VIH	Transcriptase inverse du VIH
SAH	S-adénosyl homocystéine
SAM	S-Adénosyl-méthionine (Ado-Mét)
SAM-DC	S-Adénosyl-méthionine décarboxylase
SAMP	(S)-1-Amino-2-(Méthoxyméthyl)Pyrrolidine
SPM	Spermine synthase
TASF	Difluorométhylsilicate de tris(diméthylamino)sulfonium)
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBABF	Difluorure de tétrabutylammonium (Bu ₄ N ⁺ HF ₂ ⁻)
TBMDS	<i>t</i> -Butyldiméthylsilyl
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
TFE	Trifluoroéthanol
TEMPO	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridinooxy
TFMDO	Trifluorométhylméthyldioxirane
TMSCF ₃	Trifluorométhyl triméthylsilane (Réactif de Ruppert)
TMSCN	Cyanure de triméthylsilyle
TNF	Tumor Necrosis Factor
TRH	Thyropropin releasing hormone
TX	Thromboxane
UDP	Uridine diphosphate
VDR	Récepteur de la vitamine D
VHB	Virus de l'hépatite B
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Index

[¹⁸F]FDG (2-fluoro-2-désoxyglucose), 196
2',2'-Difluoro-2'-désoxycytidine (voir gemcitabine), 188, 288
2,2-Difluoro-2-désoxyribose, 188
2,3-difluoro-2,3-désoxyfuranose, 187, 189
2-Bromotrifluoropropène, 66, 212
2'-CF₃-2',3'-didéoxynucléosides, 211
2'-Désoxycytidine (dC), 233
2'-Désoxycytidine-5-méthyl transférase (DCMTase), 233
2'-Désoxyuridine, 232
2-Fluoro-2,3-désoxyfuranose, 187, 190
2-Fluoro-2-déoxypyranose, 194
2-Fluoro-2-désoxyarabinose, 185
2-Fluoro-2-désoxyfuranose, 185
2'-Fluoro-2'-désoxynucléosides, 186
2-Fluorochorismate, 234
3,3-Difluoro-2,3-didésoxyfuranose, 189
3',3'-difluorométhylène nucléosides, 201
3-Fluoro-2,3-désoxyfuranose, 187, 190
3'-Fluoro-3'-désoxynucléosides, 186, 190
3-Fluoro-3-désoxypyranose, 195
3'-fluorométhylène nucléosides, 201
4-Fluoro-4-déoxypyranose, 195
4-Fluorothréonine, 104, 105, 158
5-fluoro-2'-désoxycytidine (5-F-dC), 233, 288
5-Fluoro-5-déoxypyranose, 195
5'-Fluoronucléosides, 191
5-FU (Uracile 5-fluoro), 33, 193, 232, 288
6,6-difluoro-6-déoxyglucose, 275
6-Fluoro shikimate, 233, 234

α-Chymotrypsine (inhibition de), 248, 257, 258
α-Amido trifluorométhylcétones, 54, 96, 248, 264
α-Amino trifluorométhylcétones, 158, 248

A

Absorption et transport, 84, 86, 174, 295
Acétamide N-fluoroéthyl, 80
Acétylcholinestérase (AcheE), 255, 329
Acétyl-CoA, 104
Acide abscisique, 132
Acide aminé trifluorométhylé, 63, 267
Acide arachidonique (analogues fluorés), 125, 256
Acide difluoroaspartique, 160
Acide flufénamique, 318
Acide fluorhydrique (HF), 47, 106, 107
Acide monofluoroaspartique, 160
Acide niflumique, 318
Acide shikimique (analogues fluorés), 233, 234
Acide trifluorolactique, 64
Acides aminés α-difluorométhylés, 167, 302
Acides aminés α-fluoroalkylés, 63, 167, 168, 169, 171, 266, 267, 268, 302
Acides aminés α-monofluorométhylé, 167, 267, 268
Acides aminés aromatiques (analogues fluorés), 156, 157, 159, 172, 174, 175
Acides aminés α-trifluorométhylés, 168, 169, 171, 266

Acides aminés fluoroalkylés, 63, 151, 166, 167, 168, 169, 171, 266, 267, 268, 302
Acides gras (analogues fluorés), 104, 125
Acides Lewis chiraux, 45, 58, 60
Acides lysophosphatidiques, 243
Aconitase (inhibition de), 230
Acrinathrine, 134
ADN, 185, 192, 232, 271, 288, 289, 295, 326, 328
 α -Elimination, 19, 20, 22
Afloqualone, 308
 α -Glycosidase, 251
Alanine (Dérivés fluorés), 148, 149, 151, 266, 268, 269
Alanine (S)-Fluoro, 148
Alanine racémase, 151, 174, 266, 268
Alcools fluorés, 14, 15, 83, 217, 322
Aldéhyde de Gardner, 154, 156, 162
Almitrine, 316
Altropane, 330
Amcinonide, 310
Amino acide décarboxylases (AAOC), 266, 270, 277, 301
Amino acide racémase, 151, 174, 266, 268
Amphiphiles caractère (composés), 5, 218, 220, 221
Analogue de substrat, 94, 231, 237, 242, 243, 251
Anesthésiques fluorés, 11, 16, 84, 92, 330, 333
Angiotensine II, 172
Anhydride trifluoroacétique, 53, 54, 150, 159
Anion glycinate, 56, 148, 149, 157, 158, 163
Anthracyclines (analogues fluorés), 139, 290
Antifolates, 292
Anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS), 309, 317, 319
Antipaludiques, 44, 113, 300
Antiprogestine, 112, 338, 341
 α -Peptidyl fluorocétones, 86, 96, 248, 249, 257, 262, 264, 275
Apoptose (Inducteur de), 292, 317, 342

Aprépitant, 324
Arginine (Analogues fluorés), 162
ARN, 232, 288, 289
Artémisinine, 44, 113
Asparagine (analogues fluorés), 160
Aspartate semi-aldéhyde déshydrogénase (ASA-DH), 264
Aspartyl phosphate, 264
Aspartyl protéases, 249, 259, 260, 261
Astémizole, 315
 α -Thioalkyl trifluorométhylcétones, 256
Atome de fluor (propriétés), 1, 2, 78, 80, 185
Atorvastatine, 319
Avermectine (analogues fluorés), 139

B

Baccatine, 115
Balofloxacin, 297
Balz-Schiemann (réaction de), 30
 β -Aminoalcools (analogues fluorés), 247, 249, 260
 β -cyclocitral (analogue fluoré), 119
 β -Elimination, 19, 39, 98, 265
Bendrofluméthiazide, 321
Benfluorex, 319, 320
Benpéridol, 303
Benzodiazépines, 305, 307
Bétaméthasone, 107, 310
 β -Fluorométhylénetyrosine, 270
Bicalutamide, 326
Bifenthrine, 134
Biodisponibilité, 172
Biripérone, 303
 β -Lactamases, 262
 β -Lactames, 34, 58, 115, 296, 320
Blonansérine, 304
 β -Peptidyl fluoroalcool, 248, 249, 260, 277
Bromodifluoroacétate d'éthyle, 38, 40, 45, 128, 162, 164, 189, 198, 202, 265
Bromodifluorométhylphosphonate de diéthyle, 4, 38
Bromotrifluoroacétone, 64, 256
Bromotrifluorométhane (Halon, 1301) 50, 53, 216

Brompéridol, 302, 303
 β -Thiolalkyl alcools, 248
 Butofilol, 321
 Butyrophénones (fluoro), 89, 302, 303

C

Caderofloxacin, 341
 Calcitriol, 110, 328
 Camptothécine, 290
 Cantharidine, 132
 Capécibine, 193, 288
 Carbanion (effet de la fluoration sur), 18
 Carbocation (effet de la fluoration sur), 18
 Carboxypeptidase A (inhibition de), 263
 Carfluzépat, 307
 Carmofur, 232, 288
 Caroténoïdes, 116, 121
C-CF₃-désoxyfuranose, 208, 209, 210, 211
C-Difluorométhyl glycosides, 204
 Célécoxib, 319
 Cétone de Wieland-Miescher (analogue fluoré), 108
 CF₂Br₂ (Dibromodifluorométhane), 37, 38, 149, 200, 205, 209
 CF₃OF, 137, 163, 296
 CH₂CFI, 148, 167
 CHF₂Br (Bromodifluorométhane), 163
 CHF₂Cl (Freon 11), 37, 149, 166, 167, 168, 302
 Cholestérol, 277, 278, 319, 320
 Chorismate synthase (inhibition de), 233
 Chymase (inhibition de), 258
 Cinélazépat, 306
 Ciprofloxacine, 294, 295, 296
 Cisapride, 323
 Citalopram, 305
 Citrate 2-Fluoro, 104, 174, 230
 Citrate synthase, 104, 174, 230
 Citronellol (dérivés fluorés), 79
 Clobétasol, 311

Corticoides 9-Fluoro, 106, 309, 311
 Corticostéroïdes, 106, 309
 C-trifluorométhyl-désoxyfuranoses, 207
 Cycle de Krebs (inhibition), 103, 174, 230
 Cyclitols fluorés, 199, 236, 239, 276
 Cyclooxygénases COX, 309, 317, 319
 Cyhalothrine, 134
 Cystéine (dérivés fluorés), 164, 165
 Cystéine protéases, 254, 263
 Cytidine-5'diphosphate-D-glucose-4,6-déshydratase(CDP), 273
 Cytomégalovirus humain (HCMV), 258

D

D-Ala-D-Ala dipeptidase (inhibition), 271
 DAST, 29, 30, 35, 108, 124, 139, 163, 165, 186, 187, 189, 194, 195, 198, 233,
 ddA, 92, 185
 ddI, 92, 185, 240
 Deoxofluor, 29
 Desflurane, 330, 331, 332, 333
 Déshydroquinase de type II (inhibition de), 236
 Désoxyméthasone, 311
 Dexaméthasone, 107, 309, 310, 313
 Dexfenfluramine, 319
 Didanosine (voir ddI)
 Diels-Alder, 108, 120, 133
 Diflorasone, 107, 310
 Diflucortolone, 311
 Diflunisal, 319
 Difluoration, 36
 Difluoroacétate d'éthyle, 34, 38, 39, 158, 338
 Difluoroalanine, 148, 267, 269
 Difluoroarginine, 162, 164
 Difluorocarbène, 20, 38, 51, 166, 332, 338
 Difluoro-*C*-disaccharides, 42, 95, 202, 204, 246
 Difluorocyclopropane, 37, 38, 338, 341
 Difluorocystéine, 164

Difluoroénamines, 44, 158
 Difluoroénoxysilanes, 41, 43, 44, 45, 46, 202
 Difluoroglutamine, 162
 Difluorohomocystéine, 164
 Difluorolysine, 163
 Difluorométhionine, 164
 Difluorométhyl ornithine (DMFO) (Eflornitine), 163, 168, 266, 301
 Difluorométhyle (CF₂H), 37, 38, 83, 108, 324, 325, 336, 341
 Difluorométhylénation, 37, 38, 41, 42, 200
 Difluorométhylène-*C*-glycosides, 42, 95, 202
 Difluorométhylènaposphonate, 95, 128, 202, 238
 Difluorométhylphosphonate, 38, 95, 202, 203, 238
 Difluorooléfine, 41, 47
 Difluorophate, 329
 Difluorophosphonates, 38, 95, 128, 202, 203, 238, 239, 240, 242, 244, 245, 254
 Difluorophosphonosérine, 245
 Difluorophosphonotyrosine, 239
 Difluoroproline, 155
 Difluorosérine, 158
 Difluorostatones, 260, 261
 Difluorothréonine, 159
 Difluprednate, 309, 310
 Dihydrofolate réductase (DHFR) (inhibiteurs de), 163
 Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) (inhibition de), 247
 Disparlure, 132
 DNA Gyrase, 295
 Docetaxel (voir Taxotère)
 DOPA (analogues fluorés) (Dihydroxyphénylalanine), 157, 270
 Doxefazepam, 307
 Doxifluridine, 232, 288
 Dropéridol, 303
 Dutastéride, 112, 327

E

E_{1CB} élimination, 19, 98
 Efavirenz, 292
 Effet gauche, 14, 79, 80, 125
 Effet Stérique, 16, 17, 78
 Eflétirizine, 316
 Eflornithine (Difluorométhyl ornithine, DMFO), 163, 168, 266, 301
 Elastase leucocytaire humaine (HLE), 248, 257
 Elastase neutrophile humaine (ENH), 86
 Emtricitabine, 289
 Enflurane, 330, 331, 332
 Enképhalines (analogues fluorés), 172, 173
 Enol Pyruvate Shikimate Phosphate Synthase (EPSPS), 253
 Enol Pyruvyl Shikimate-3-Phosphate (EPSP), 233
 Enoxacine, 295
 Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), 291
 Epothilone, 137, 138
 Erythromycine, 137, 296, 299
 Escitalopram, 305
 Estérases (inhibiteurs), 96, 248, 254, 255, 329
 Etofénamate, 318
 Exatecan, 290
 Exulind, 292, 318
 Ezétimibe, 320

F

Falécaltitriol, 110, 328, 329, 338
 Fandofloxacin, 296, 297
 F-Ara-C, 185
 Farnésyl diphosphate synthase (FPPSase), 97, 249, 250
 Farnésyle transférase (PFTase), 97, 249, 250
 F-Astaxanthine, 122
 F-Bilirubines, 124
 Fidarestat, 328
 Flécainide, 322
 Fléroxacine, 296, 297

- Floctafénine, 319
Flomorex, 296, 299, 340
Fluanisone, 303
Fluastérone, 112, 337
Fluazacort, 310
Flubendazole, 300, 301
Fluclorolone, 311
Fluconazole, 298, 300
Flucytosine (5-fluorocytosine), 289, 296
Fludarabine, 192, 289
Fludelone (fluoroepothilone), 137, 138
Fludrocortisone, 312
Fludroxycortide, 312
Flufenisal, 319
Fluindione, 323
Flumazénil, 306
Flumécinol, 325
Flumédroxone, 327
Fluméquine, 293, 295
Fluméthasone, 309, 310
Flunarizine, 322
Flunisolide, 310
Flunitrazépam, 306
Fluocinolone, 107
Fluocortine, 311, 312
Fluocortolone, 311
Fluor 18, 148, 157, 196, 198
Fluor F₂, 33, 157, 184, 198
Fluoral (O,N)acétal, 50, 58
Fluoral (trifluoroacétaldéhyde), 12, 13, 57, 159
Fluoration électrophile, 31, 32, 128, 162, 184, 192, 194, 238, 314, 315, 337
Fluoration nucléophile, 29, 194, 198, 238
Fluorinase, 105
Fluoroacétaldéhydes, 12, 13, 57, 104, 159
Fluoroalcools, 14, 15, 83, 217, 322
Fluoroalkyl alanine, 150, 151
Fluoroalkyl cétones, 12
Fluoroalkyl glycosides, 213, 214, 215, 217, 218, 221
Fluoroasparagine, 161, 162, 164
Fluorobenzène, 81
Fluorocétones, 104, 260, 262, 264, 337
Fluorocitrate, 104, 174, 230
Fluorocorticostéroïdes, 106, 309, 313
Fluoroenol pyruvate phosphate, 252, 253
Fluoroéthane, 11, 22
Fluoroforme, 18, 50
Fluorohistidine, 172, 173, 176
Fluorométhane, 3, 11, 22
Fluorométholone, 312
Fluorooléfine, 11, 19, 20, 21, 35, 94, 235, 246, 272, 276
Fluorooxazole, 170
Fluorophosphonates, 38, 95, 97, 117, 128, 202, 203, 237, 238, 239, 240, 242, 244, 245, 254
Fluoroquinolones, 85, 88, 293, 338
Fluorospermidines, 277, 279
Fluorothréonine, 104, 105, 158
Fluorure vinylique, 11, 19, 20, 21, 35, 94, 235, 246, 272, 276
Fluorures de glycosyle, 184
Fluosol, 219
Fluoxétine, 305
Fluparoxan, 91
Flupenthixol, 303
Fluphénazine, 303
Flupirtine, 308
Fluprédnidène, 312
Fluprednisolone, 107
Flurbiprofène, 317
Flurithromycine, 137, 296, 299
Flutamide, 326
Flutazolam, 306
Fluticasone, 107, 312, 313
Flutonidine, 321
Flutoprazépam, 307
Flutrimazole, 299
Flutropium (bromure de), 316
Fluvastatine, 319
Fluvoxamine, 305
F-N-sulfonimides (voir NSFI)
Folylpolyglutamate synthase (FGGS), 163
Frontaline (analogue fluoré), 131
F-TEDA-BF₄ (voir Selectflour)
fucosyltransférase, 251
Fulvestrant, 112, 326, 341
Furanoses, 184

G

Garénnoxacine, 338, 340
 Gatifloxacin, 297
 Gefitinib, 291
 Gemcitabine (Gemzar), 188, 288
 Gem-difluoro-désoxypyranose, 198
Gem-Difluorovinyl glycosides, 200, 202, 204, 209
Gem-Difluorovinyl (composés), 35, 40, 42, 200, 202, 204, 209
 Gemifloxacin, 297
 Glafénine, 319
 Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH), 242
 Glutamine (analogues fluorés), 162, 164
 Glutamique (analogues fluorés de l'acide), 162
 Glyceraldéhyde, 187, 189, 190, 211
 Glycérol-3-phosphate déshydrogénase (G3PD), 242
 Glycosidases (inhibiteurs), 199, 216, 250, 251
 Glycosyl phosphatidyl inositol phospholipase C (GPI-PLC), 236
 Glycosyl transférase (inhibition), 97, 250, 251
 γ -Secrétase, 261

H

Halazépam, 306
 Halobétasol, 311
 Halofantrine, 300, 301
 Halofénate, 320, 321
 Halométhazone, 311
 Halons (fluorohalogénométhane), 28, 33, 37, 163, 167, 168, 215
 Halopéridol, 302, 303
 Halopredone, 311
 Halothane, 92, 330, 331, 332
 Hématoporphyrines, 124
 Hemifluorés (composés), 5, 7, 16, 217, 218, 220, 334,
 Hétéro-Diels-Alder, 44, 58, 64, 169, 206, 212

Hexafluoroacétone, 150, 154, 170, 336
 Hexafluoroleucine, 153, 172, 175
 Hexafluorovaline, 153, 172, 175
 HF-amines, 29, 30, 36
 HF-Pyridine, 29, 30, 35, 47, 233
 HF-SbF₅, 136, 332
 Histones désacylases (HDAC) (inhibition de), 262
 HmgA-CoA réductase, 278, 279, 319
 Homocystéine (analogues fluorés), 164
 Hydrofluméthiazide, 321
 Hydrophobicité, 8, 79, 84, 87, 173, 220

I

Iloperidone, 304
 Imagent, 219
 Indices de polarité, 7
 Inhibiteurs d'enzymes, 19, 94, 151, 158, 162, 163, 288, 289, 291, 292, 293, 296, 301, 317, 319, 327, 328, 329,
 Inositols, 199, 236, 239, 276
 Iodure de perfluoroalkyle, 20, 22, 66, 219
 Ioflupane, 330
 Ion Alcoxycarbénium (ion oxonium), 42, 92, 97, 114, 208, 217, 250, 252, 253
 Ion Fluorure (F⁻), 29, 48, 51, 98, 187, 209, 266, 271, 274
 Isofloxythépine, 303
 Isoflurane, 84, 330, 331, 332, 333
 Isosérine (analogues fluorés), 115

K

Kétansérine, 321
 Kinases (inhibition), 95, 238, 291

L

Lansoprazole, 324
 Léflunomide, 329
 Leucine (dérivés fluorés), 153, 172, 173, 175
 Leucotriènes (et analogue fluorés), 127, 309

Levocabastine, 315
 Levofloxacin, 295, 297
 Liaison C-F, 2, 10, 12, 81, 235
 Liaison hydrogène, 10, 14, 15, 81, 239
 Lidoflazine, 322
 Linézolide, 296, 299
 Lipophilie, 7, 84, 340
 Loflazépat, 306
 Log P, 8, 10, 84
 Loméfloxacin, 295, 297
 Lomérizine, 322
 Lubiprostone, 130, 337
 Lumaracoxib, 319
 Lysine (analogues fluorés), 163

M

Mabutérol, 316
 MaxiPost (R), 31, 32
 Méfloquine, 300, 301
 Melpérone, 302, 303
 Métabolisme hydrolytique, 92, 113, 172, 185
 Métabolisme oxydatif, 89, 113, 137, 172, 328, 331, 340
 Métalloprotéases, 262
 Méthionine (analogues fluorés), 165, 172, 174
 Methotrexate (analogues fluorés), 164
 Michael (addition de, accepteur de), 66, 98, 108, 153, 265, 272, 274
 Midalozépam, 306
 Mizolastine, 315
 Monoamine oxydase (MAO) (inhibition de), 267
 Monofluoroacétique (dérivés de l'acide), 33, 34, 103, 104, 230
 Monofluoroalanine, 148, 267, 268
 Monofluorophosphonates, 95, 117, 239, 242, 244, 276
 Morniflumate, 318
 Mosapride, 324
 Moxifloxacin, 294
 Mur Z (voir UDP-GlcNAc éolpyruvyl transférase)

N

Nadifloxacin, 297
 Navelbine, 135, 290
 Nebivolol, 321
 Neuroleptiques, 302
 NF- κ B, 309, 317
 NFSI (F-N-sulfonimide), 31, 162, 296
 Nilutamide, 326
 Nitisisome, 324
 NO Synthase, 309
 Norfloxacin, 294
 Norleucine (analogues fluorés), 153
 Norvaline (analogues fluorés), 153, 173, 175
 Nucléocidine, 104, 184
 Nucléosides (et analogues fluorés de), 31, 36, 104, 184, 240, 272, 288, 289

O

O-CF₃, 84, 215, 277, 308, 339
 Ofloxacin, 297
 O-Fluoroalkyl glycosides, 216, 217, 218
 Olamufloxacin, 297
 Oxaflozane, 305
 Oxaffumazine, 303
 Oxygent, 219, 335

P

Paclitaxel (voir Taxol)
 Pantoprazole, 324
 Paraflutizide, 321
 Paraméthasone, 309, 310
 Paroxétine, 305
 Pazufloxacin, 297
 PDT (Thérapie PhotoDynamique), 122, 124
 Péfloxacin, 293, 295
 Penfluridol, 304
 Pentafluoroéthyllithium, 66, 151, 338
 Perfluoroalcane, 3, 5, 11, 14, 334
 Perfluoroalkylation, 66, 151, 214, 215, 216
 Perfluoroalkylsilanes, 49, 214
 Perfluorocarbures, 3, 5, 11, 14, 334

Peroxisome Proliferator-Activated
Factor g (PPAR), 318, 321
PET (tomographie d'émission
de positons), 148, 156, 196,
330
PGDF, 239
Phénylalanine (analogues fluorés),
157, 158, 159, 172, 175
Phénylpyruvate tautomérase
(inhibition de), 235
Phéromones (analogues fluorés), 131,
132, 255
Phosphatases, 95, 133, 238
Phosphate de pyridoxal (enzymes à)
(PLP), 98, 151, 266
Phosphatidyl inositol, 199, 236, 239,
276
Phosphatidylinositol phospholipase C
(PI-PLC), 236, 276
Phosphoénol pyruvate, 253
Phosphoglycérate kinase (PGK), 240
Phospholipase A2 (PLA2), 256, 275,
309
Pimozide, 304
Pipampérone, 303
Pitavastatine, 320
pKa, 14, 15, 82, 85, 155, 278, 279
Pléconaril, 293
Polyamines (biosynthèse), 277, 279,
302
Porphyrines (analogues fluorés), 122,
124
Posoconazole, 299
Prényle (transfert de), 97, 249
Progabide, 307
Proline 4-Fluoro, 155, 175
Prolines (analogues fluorés), 155, 156,
175
Protylamides, 175, 246
Prostacycline, 92, 129
Prostaglandines, 92, 125, 129, 130,
309, 316, 321, 337
Prostanoides PGI₂, PGI₁, 128, 129,
130
Protéases (inhibiteurs de), 54, 94, 96,
246, 248, 254, 257, 258, 260,
293

Protéine de transfert des esters
de cholestéryle (CEPT),
276
Protéine phosphotyrosine
phosphatase 1B, 239
Prozac, 305
Prulifloxacin, 297
PR-VIH (inhibition de), 249, 260, 293
Purine nucléoside phosphorylase
(PNP) (inhibiteurs de), 239
Pyréthrinoides (analogues fluorés), 65,
134

Q

Quazazépam, 306

R

Radicaux fluorés, 22, 23, 50
Ramatroban, 316
Réactifs N-F (voir aussi Sélectfluor
et NFSI), 31, 162, 296, 337
Récepteur 5-HT (ligands), 87, 302,
304, 305, 308, 321, 323, 324
Récepteurs adrénergiques (ligands),
316, 321, 328
Récepteurs de l'Histamine
(ligands des), 315
Récepteurs dopaminergiques
(ligands), 302, 304
Récepteurs du GABAA (ligands), 305,
307, 333, 338
Reformatsky, 40, 45, 118, 128, 162,
164, 189, 198, 202, 265
Rénine (inhibition de), 248, 249, 259
Rétinal (et dérivés fluorés), 116, 117
Rétinoïdes, 116
Ribonucléotide diphosphate réductase
(RDPR), 188, 201, 271, 288
Riluzole, 308, 340
Risperidone, 304
RMN 19F, 115, 121, 124, 156, 172, 175,
221
Rofléponide, 310
Roflumilast, 341
Rosuvastatine, 319

RT-VIH (Transcriptase Inverse
du VIH), 92, 245, 292
Rufloxacin, 297

S

S-Adénosyl homocystéine (SAH), 272
S-Adénosyl méthionine (SAM), 105,
233, 272
SAH hydrolase, 272, 274
S-CF₃, 48, 84, 215, 216, 339
Selectfluor (F-TEDA-BF₄), 31, 32, 36,
191, 194, 315
Sérine estérase, 248, 254, 256
Sérine protéase, 247, 248, 254, 257, 258
Sertindole, 304
Sevoflurane, 330, 331, 332
SF₄ (Tétrafluorure de soufre), 27, 47,
163
Silodosine, 328
Sitafloracin, 338
SN1, 11, 20, 249
SN2, 11, 20
Sparfloracin, 294, 295
Spermine synthase (SPM synthase),
27, 2797
Squalènes fluorés, 278
Stéroïde 5 α -réductase (inhibition de),
108, 112, 235, 327
Stéroïde C17(20)lyase (inhibition de),
235, 275
Stéroïdes 18,18,18-Trifluoro, 109
Stéroïdes 19,19,19-Trifluoro, 108
Stéroïdes fluorés, 90, 106, 107, 108,
112, 309, 310, 311, 313, 326,
327, 341
Substrats suicides, 229, 265, 271, 272,
302
Substance P (SP), 171, 172, 324
Sulcatol, 131
Sulindac, 292, 317

T

Tafénoquine, 300
Talniflumate, 318
TASF, 194
Taxol (Paclitaxel) (et analogues
fluorés), 114

Taxotère (Docetaxel) (et analogues
fluorés), 114
TBABF, 29, 35, 47
TBAF, 29, 35, 48, 187, 209
Tecastémizole, 315
Tefluthrine, 134
Tegafur, 232, 288
Tétrafluorophtalimide, 296, 298
Tézacitabine, 272, 289
Thioglycosides, 217, 218
Thymidylate synthase (inhibition de),
231, 292
Thyropromin releasing hormone
(TRH), 171, 172
Timipérone, 303
Tipranavir, 293
TMSCF₃ (réactif de Ruppert), 41, 47,
51, 123, 207, 216, 338
TNF (Tumour necrosis factor), 309
Topoisomérase, 290, 295
Tosufloxacin, 296
Toxicité (des composés fluorés), 92, 93,
103, 174, 220, 230, 298
Travoprost, 321
Triamcinolone, 107, 310
Trifluopérazine, 303
Trifluoroacétaldéhyde (Fluoral),
12, 13, 57
Trifluoroacétaldimines, 58, 150
Trifluoroacétamides, 51, 56
Trifluoroacétamidoyl (halogénure),
57, 59, 151
Trifluoroacétate d'éthyle, 34, 46, 52,
54, 61, 158, 256
Trifluoroacétoacétate d'éthyle, 61, 63,
301
Trifluoroacétone, 13, 63, 118
Trifluoroalanine, 149, 150, 151, 174,
267
Trifluorochloroéthylène, 216
Trifluorocrotonate (d'éthyle), 66
Trifluorodichloroéthane, 65
Trifluoroéthanol, 40, 42, 43, 205
Trifluorométhacrylate
Trifluorométhylamine, 60, 85

Trifluorométhylation électrophile, 51, 112, 123, 327
Trifluorométhylation nucléophile, 47, 51, 207, 338
Trifluorométhylation radicalaire, 52, 157, 165, 193, 208, 327
Trifluorométhylcétones, 10, 41, 48, 54, 56, 96, 254, 257, 263, 264, 278, 337
Trifluorométhyl-déoxypyranose, 212, 213
Trifluorométhylloxirane, 63
Trifluorométhylproline, 156
Trifluorométhylstéroïdes, 108, 122
Trifluorométhylstyrène, 41, 52, 338
Trifluoropropène, 63
Trifluoropropyne, 66, 212
Trifluoropyruvate (d'éthyle), 61, 150, 151, 158, 168, 211
Trifluorothréonine, 159
Trifluorotrichloroéthane (CFC-113a), 65, 135
Triflupéridol, 302, 303
Triflupromazine, 303
Trifluridine, 193, 290
Trifusil, 319
Trombine (inhibiteurs), 86
Trovafoxacin, 294
Tryptophane (analogues fluorés), 157, 159, 175
Tyrosine (analogues fluorés), 157, 158, 159, 175, 270

U

UDP-GlcNAc éolpyruvyl transférase (MurZ), 252, 254
Ufénamate, 318
Uracile 5-Fluoro (5-FU), 33, 193, 232, 288

V

Valine (dérivés fluorés), 153, 172, 173, 175
Valrubicine, 290
VHB (Virus de l'hépatite B), 190, 290
VIH, 22, 185, 187, 190, 290, 292
Vinblastine, 136
Vinflunine, 135, 290
Vinorelbine, 135
Vitamine D₃ (métabolites, analogues fluorés, etc.), 110, 111, 328
Vitamine E, 121, 123
Vitamine K, 121, 122, 123, 323
Voriconazole, 299

X

Xaliproden, 308
Xanthates, 53, 60

Z

Zifrosilone (MDL-73745), 255
Zosuquidar, 338

Orbitales frontières. Manuel pratique

De Nguyễn Trong Anh

Ce manuel présente un outil quantique simple et très utile : la méthode des perturbations et sa version simplifiée, l'approximation des orbitales frontières, qui permettent de traiter rapidement les problèmes courants de structure et de réactivité.

(1995) – 280 p. – 35 euros - 2-86883-378-0

Liaisons intermoléculaires. Les forces en jeu dans la matière condensée

De Alain Gerschel

Cet ouvrage traite des propriétés caractéristiques des milieux solides et liquides abordées par l'étude des forces intermoléculaires responsables de la cohésion et organisatrices de la dynamique dans les phases condensées.

(1995) – 288 p. – 32 euros - 2-86883-376-4

Chimie moléculaire et supramoléculaire des sucres

Introduction chimique aux glycosciences

De Serge David

De la théorie des orbitales moléculaires à l'immunologie, la chimie des sucres se bâtit à partir de contributions venant des spécialisations les plus variées. Elle s'organise autour de familles chimiques plutôt que dans les applications d'une technologie particulière. Le but de cet ouvrage est de mettre en perspective les acquis de la recherche contemporaine.

(1995) – 312 p. – 39 euros - 2-86883-373-X

Éléments de chimie quantique

à l'usage des chimistes

deuxième édition

Jean-Louis Rivail

La mécanique quantique a suscité l'apparition d'une nouvelle discipline : la chimie quantique. Ce livre en expose les concepts fondamentaux et présente en détail la notion d'orbitales atomiques et moléculaires et ses applications à divers problèmes (solides, forces intermoléculaires, réactivité chimique).

(1999) – 460 p. – 49 euros - 2-86883-372-1

*En vente chez votre libraire habituel ou à EDP Sciences - 17, av. du Hoggar - P.A. de Courtabœuf
BP 112 - 91944 Les Ulis Cedex A - Tél. : 01 69 18 75 75 - www.edpsciences.org*

